

THESIS

MUNICH

1969

QUANTITATIV-MORPHOLOGISCHE
UND AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUM NACHWEIS VON ABERRATIONEN
AM SPÄT SYNTHETISIERENDEN X-CHROMOSOM

Johannes-Richard Jörg

AUS DEM INSTITUT FÜR HÄMATOLOGIE
DER GESELLSCHAFT FÜR STRAHLENFORSCHUNG
ASSOZIATION MIT EURATOM, MÜNCHEN

Leiter: Prof.Dr.W.STICH

QUANTITATIV-MORPHOLOGISCHE
UND AUTORADIOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUM NACHWEIS VON ABERRATIONEN
AM SPÄT SYNTHETISIERENDEN X-CHROMOSOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes-Richard Jörg
aus Nassau/Lahn

München 1969

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. STICH
Dekan: Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 21.1.1969

M E I N E N E L T E R N



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. PROBLEMSTELLUNG

1. Armverhältnis und Länge des X-Chromosoms
2. Beziehung zwischen X-Chromosom und Geschlechtschromatin
3. X-Chromosombefund und klinisches Krankheitsbild

III. MATERIAL UND METHODIK

1. Geschlechtschromatinuntersuchungen
2. Chromosomenuntersuchungen
 - a) Material
 - b) Kriterien der Auswahl
 - c) Methodik
 - Gewebekultur
 - Autoradiographietechnik
 - Photographietechnik
 - Chromosomenmessung
3. Statistische Berechnungen
 - a) der Chromosomenlängen
 - b) der Armverhältniswerte
 - c) der Signifikanzbestimmung
 - d) der Gesamtmittelwerte

IV. ERGEBNISSE

1. Ergebnisse der Kontrollpersonen

- a) Armverhältnis
 - b) X-Chromosomlänge
 - c) Geschlechtschromatinzahl
 - d) Geschlechtschromatingrösse
2. Ergebnisse der Patientinnen
 - a) Chromosomen- und Sexchromatinzahl
 - b) Armverhältnis
 - c) Chromosomenlängen
 - d) Sexchromatingrößen
 3. Vergleich der Ergebnisse der Patientinnen mit den Kontrollwerten
 - a) Vergleich der X-Chromosomenarmverhältnisse
 - b) Vergleich der Sexchromatingrößen
 4. Korrelation zwischen Armverhältnis und Sexchromatingrösse

V. DISKUSSION

1. Diskussion der Ergebnisse der Kontrollpersonen
 - a) Armverhältnis
 - b) X-Chromosomenlänge
 - c) Beziehung zwischen Länge und Armverhältnis
2. Diskussion der Ergebnisse der Patientinnen
 - a) Patientinnen mit Chromosomenbefund XX
 - Chromosomenzahl und Sexchromatinzahl
 - Armverhältnis und Signifikanz
 - Armverhältnis und Sexchromatingrösse
 - Ergebnisse und klinischer Befund
 - b) Patientinnen mit Chromosomenmosaik
 - c) Patientinnen mit X-Bruchstück
 - d)
 - e) Patientinnen mit Chromosomenbefund XO
 - f) Patientin mit Chromosomenbefund XX/XXX
3. Das X-Chromosom und seine klinische Bedeutung

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VIII. LITERATURANGABEN

ANHANG

Anamnestiche und klinische Befunde der Patientinnen

I. EINLEITUNG

Die Entdeckung von Ford et al. (1959), dass bei Patientinnen mit Gonadendysgenesie als Ursache eine X-Deletion in Frage kommen kann, hat zu weitreichenden Studien über geschlechtliche Fehlbildungen und ihre Aetiologie geführt. Schon Barr und Bertram nahmen 1949 nach der Entdeckung des Geschlechtschromatins in Interphasekernen an, dass Störungen der Geschlechtsentwicklung oft auf Anomalien im Bereich der Geschlechtschromosomen beruhen. Jedoch erst mit Hilfe der autoradiographischen Technik (Taylor et al., 1957) und dem Gelingen von Leukocytenkulturen aus menschlichem Blut (Hungerford, 1959; Moorhead et al., 1960) kam es zu den heutigen Erkenntnissen.

Mit der Anwendung der von Taylor (1960) entwickelten Autoradiographietechnik wurde in Leukocytenkulturen von Blut normaler Frauen ein Chromosom in der Gruppe 6-X-12 beobachtet, welches als letztes die DNS-Synthese vollendete (German, 1962; Morishima et al., 1962; Gilbert et al., 1962). Weitere Untersuchungen an Personen mit einem abnormen X-Chromosom haben gezeigt, dass das am spätesten synthetisierende Chromosom der Gruppe 6-X-12 das Sexchromatin bildende X-Chromosom ist (Atkins et al., 1963; Gianelli, 1963; Rowley et al., 1963; Morishima et al., 1963). Die auffallend späte DNS-Synthese trifft im Falle dieses X-Chromosoms mit weiteren wesentlichen Unterschiedsmerkmalen gegenüber den Autosomen zusammen: 1. mit der stärkeren Kondensation in der frühen Prophase - 2. der Bildung des Sexchromatins in der Interphase und 3. der genetischen Inaktivität. Letztere wird nach der Hypothese von Lyon (1961) um den 12. Tag der Embryonalentwicklung dem Zufall entsprechend für das mütterliche oder das vom Vater stammende X-Chromosom determiniert und bleibt konstant während aller folgenden Zellteilungen vorhanden (Lyon, 1961/1962).

Untersuchungen an strukturell veränderten X-Chromosomen haben die bereits von McLean und Morishima geäußerte Meinung bestätigt, dass immer das abnorme X-Chromosom oder ein Teil desselben das Geschlechtschromatin bildet und damit das später Reduplizierende ist. Sichtbare Deletionen manifestieren sich durch kleine, Duplikationen durch grosse Geschlechtschromatinkörperchen (Morishima et al., 1962; Gilbert et al., 1962; German, 1964; Klinger et al., 1965). So dient das DNS-Muster neben den Kriterien der Länge und der Zentromerlage der Charakterisierung von Chromosomenpaaren und -gruppen. Nume-

rische und strukturelle Aberrationen können damit festgestellt werden. Morishima et al. und Rowley et al. haben gezeigt, dass bei Zellen mit mehreren X-Chromosomen, ausser einem X-Chromosom, alle eine späte DNS-Synthesezeit aufweisen. Zugleich ergaben zahlreiche Untersuchungen an Patientinnen mit numerischen Chromosomenaberrationen, dass die Zahl der Geschlechtschromatinkörper immer um eins weniger als die X-Chromosomenzahl ist (Barr und Carr, 1960; Grumbach et al., 1960). Damit erscheint es gesichert, dass immer nur das spät synthetisierende X-Chromosom das Sexchromatin bildet.

In den letzten Jahren ergaben weitere Untersuchungen, dass viele kongenitale Missbildungssyndrome mit Chromosomenstörungen verbunden sind. Besonders Jacobs hat darauf hingewiesen, dass bei primärer Amenorrhoe Chromosomenanomalien in einem beträchtlichen Prozentsatz gefunden werden. Neben der grossen Gruppe der numerischen Aberrationen kommen auch strukturelle Aberrationen des heteropyknotischen X-Chromosoms in Frage, die bei kleineren Chromosomeninutationen nur durch Bestimmung des Armverhältnisses zu erkennen sind.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die autoradiographischen und morphologischen Untersuchungen am spät synthetisierenden X-Chromosom sollten nicht nur weitere Aufschlüsse über das X-Chromosom und seine einzelnen Messwerte bei gesunden Frauen und Patientinnen mit Genitalstörungen bringen, sondern auch die Beziehungen zwischen X-Chromosom und Geschlechtschromatin einerseits und X-Chromosom und den vorliegenden Krankheitsbildern andererseits weiter klären. Für die drei Fragenkomplexe stellten wir uns dabei folgende Aufgaben:

- I. Bestimmung der Gesamtlänge, der einzelnen Armlänge, des Armverhältnisses und der Streuung der X-Chromosomen bei den einzelnen Frauen.
Wie verhalten sich das Armverhältnis der Kontrollpersonen und das der Patientinnen zueinander?
- II. Wie verhält sich bei den Patientinnen die Chromosomenzahl zu der Zahl der Sexchromatine?
Bestätigt sich die Korrelation zwischen der Geschlechtschromatingrösse der Interphasekerne und dem Armverhältnis der X-Chromosomen auch bei möglicherweise zu findenden Mikrochromosomenmutationen?
- III. Besteht zwischen der Chromosomenzahl bzw. dem Armverhältnis und der klinischen Symptomatik eine Beziehung?
Liegt bei bestimmten Chromosomen bzw. Chromosomenorten eine Organotropie vor und ist damit bei einer bestimmten klinischen Symptomatik auf eine definierte Chromosomenmutation zu schliessen?

III. MATERIAL UND METHODIK

1. GESCHLECHTSCHROMATINUNTERSUCHUNGEN

Im cytologischen Labor der I. Frauenklinik wurden unter Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. -J. Soost die Geschlechtschromatine folgender Personen untersucht:

- von 5 phänotypisch normalen erwachsenen weiblichen Personen
- von 22 Patientinnen, ausgewählt aus einem Krankengut von 96 Patientinnen, bei denen in den Jahren 1962-1965 wegen Virilisierungserscheinungen, Blutungsstörungen oder genitalen Anomalien die Geschlechtschromatine untersucht worden waren.

Die Untersuchungen erfolgten an Zellausstrichen der Mundschleimhaut (nach Klinger).

2. CHROMOSOMENUNTERSUCHUNGEN

Ausgangsmaterial für die Chromosomenuntersuchungen waren im einzelnen:

- Blut von 7 Kontrollpersonen, von denen 3 mit den im cytologischen Labor untersuchten normalen Frauen identisch waren. Die Chromosomenbefunde der übrigen 4 Kontrollpersonen wurden wegen Mangel an geeigneten Mitosen zu zwei Wertgruppen zusammengefasst.
- Blut von 25 Patientinnen aus dem Krankengut der I. Frauenklinik und der I. Medizinischen Klinik.

Die Auswahl der Patientinnen erfolgte nach folgenden Kriterien:

1. klinische Erscheinungen wie Blutungsstörungen, genitale Anomalien, Virilisierung, Kleinwuchs usw.
2. abnormer Geschlechtschromatinbefund:
 - a) abnorm klein oder abnorm gross erscheinendes Geschlechtschromatin
 - b) verdoppeltes Geschlechtschromatin
 - c) Geschlechtschromatinzahl liegt unterhalb der Norm oder es fehlt überhaupt ganz trotz weiblichen Habitus.

Zur Chromosomendarstellung wandten wir eine etwas modifizierte Methode von Moorhead et al. (1960) an. 10 ml Blut, der Cubitalvene unter 0,2 ml Heparinzusatz entnommen, wurde mit 0,2 ml Difco-Bacto-Phytohämagglutinin M (Extrakt aus Phaseolus vulgaris zur Erythrocytenagglutinerung und Isolierung und Wachstumsanregung der Lymphocyten (Nowell, 1960)) zusammengegeben. Nach 30-45 Minuten Sedimentation wurde das Blut ca. 6 Minuten bei 400 U/min. zentrifugiert. Das überstehende leukocytenhaltige Plasma (etwa 2 ml) wurde abpipettiert und mit 8 ml Nährlösung M 199 (enthält Penicillin-Streptomycin) versetzt. Nach nochmaliger Zugabe von 0,3 ml Phytohämagglutinin wurde dem Plasma Medium bis zu einer Endkonzentration von 1000 bis 2000 weisser Blutzellen pro ml zugesetzt und die Blutkultur dann bei 37°C für 3 Tage im Brutschrank incubiert. Zur Einstellung und Erhaltung des pH auf 7,0-7,2 wurde 10 %iges Natriumbicarbonat bzw. 0,1 n-Salzsäure verwandt.

Tritium-Thymidin (spezifische Aktivität 1,9 C/inM) wurde bis zu einer Konzentration von 1 μ C/ml Medium 5 Stunden vor Beendigung der Kulturen zugegeben, so dass nur die Chromosomen bzw. Chromosomenteile, die spät synthetisieren, das radioaktive Thymidin in ihr DNS aufnehmen. 90 Minuten vor Beendigung der Zellkultur wurde Colcemid-Ciba (ein Spindelgift) bis zu einer Endkonzentration von 0,03 μ g/ml zugefügt. Temperaturänderungen wurden dabei möglichst vermieden.

Zur Aufarbeitung der Zellsuspension wurde die Kultur nach Umfüllen in Zentrifugenröhrchen 8 min bei 600 U/min. zentrifugiert und der Überstand dekantiert. Dem zurückbleibenden Sediment wurden 10 ml hypotonische Lösung (0,9 %ige Natriumcitratlösung von 37°C) langsam zugefügt und die Zellsuspension 10 min. stehen gelassen. Zur Entfernung der hypotonischen Lösung wur-

den die Zellen wiederum 4 min. bei 600 U/min. zentrifugiert und dann nach Abgiessen des Überstandes 10 ml Fixativ (1 Teil Eisessig auf 3 Teile Methylalkohol) zugefügt. Nach mindestens 30 min. wurde das Fixativ durch Zentrifugation wieder entfernt und nur wenige Tropfen frische Fixierlösung zugesetzt.

Die nun zur weiteren Praeparation fertige Zellsuspension wurde auf mit Alkohol gereinigte Objektträger tropfenweise pipettiert und unter geringer Erwärmung durch einen Bunsenbrenner ausgeblasen. Die getrockneten Praeparate wurden mit Orcein- bzw. Giemsalösung gefärbt. Später wurden die Praeparate gleich für die Autoradiographie vorbereitet, so dass bei eingedeckelten und mit Giemsa gefärbten Praeparaten das Entdecken in Xylol und das Entfärben in einem Methanol (92 %)-Essigsäure (8 %)-gemisch mit nachfolgender absteigender Alkoholreihe wegfiel. Die mit Orcein gefärbten Praeparate wurden mehrmals in destilliertem Wasser gespült und dann zur besseren Loslösung des Strippingfilmes von seiner Unterlage in eine Zelloidin-Aether-Alkohollösung für etwa 5 sec. eingetaucht (ein Teil Zelloidin zu 7 Teilen Aether-Alkohol; das Aether-Alkoholgemisch bestand zu 8 Teilen aus Aethylalkohol und zu 3 Teilen aus Aether). In ebener Lage getrocknet, wurden in der ersten Zeit die Praeparate noch mit einer wässrigen Gelatinelösung (0,5 %) beidseits überzogen. Spätere Versuche ohne Verwendung der Gelatinelösung machten dieses Klebemittel überflüssig.

Bei der nun zu beschreibenden autoradiographischen Technik verwandten wir den Kodak-Strippingfilm AR-10 (nach Doniach und Pelc, 1950). Der auf einer Glasplatte gelieferte Film wurde für ca. 15 sec. in 70 %igen Aethylalkohol gelegt, dann in einem vorgefertigten Rahmen in Streifen von 5 cm Länge und 3-4 cm Breite geschnitten und daraufhin für ca. 6 min. in absolutem Aethylalkohol belassen. Nach 6 min. konnte man die geschnittenen Filmrechtecke langsam von der Glasplatte abziehen. Man liess die einzelnen Filmstreifen -strahlungsempfindliche Emulsionsschicht nach unten- in destilliertem Wasser von 23°-25°C in einer sauberen Kunststoffschale schwimmen. Der Film wurde etwa 3 min. eingeweicht, wobei er sich beträchtlich ausdehnte. Dann nahm man den Objektträger mit der Objektseite nach oben und unterfing damit den flottierenden Film. Kam der Film auf beiden Seiten gut zu haften, so wurde das Praeparat im Trockenschrank bei 25°C getrocknet. Mehrere Praeparate wurden dann bis zur Entwicklung in einer lichtdichten Praeparateschachtel, die ein dehydrierendes Agens enthielt, bei etwa 4°C aufbewahrt. Unsere Ex-

positionszeiten lagen zwischen 3 und 8 Tagen. In 400 ml Aqua destillata, 1,8 g Amidol, 7,2 g Natriumsulfit und 5 ml 10 %iger Kaliumbromidlösung wurden sie 6 min. bei 18°C entwickelt und nach einem Zwischenbad in einer Pufferlösung nach Sørensen 30 min. fixiert. Nach 60 min. Wässerung in einem Wasserbad von ca. 20°C standen die getrockneten Praeparate zur weiteren mikroskopischen und photographischen Arbeit zur Verfügung.

Es wurden Metaphasen gesucht und danach geprüft, ob markierte X-Chromosomen klar als solche zu erkennen waren. Dabei haben wir nach Möglichkeit nur Mitosen ausgewählt und photographiert, deren Chromosomen zumindest im Bereich des erkennbaren X-Chromosoms frei von Überschneidungen und Formverzerrungen waren. Wir verwandten das Zeiss-Photomikroskop unter Oelimmersion und ausschliesslich Agepe-Filmmaterial. Zur Entfernung des Strippingfilmes stellten wir die Praeparate bis zu 15 min. in Aqua destillata von ca. 40°C und reduzierten die noch verbliebenen Silberkörner nach einer modifizierten Methode von N.O.Bianchi (4 min. Behandlung in 7,5 %iger Kaliumferricyanidlösung, 5 min. in Natriumthiosulfatlösung und dann in einer absteigenden Alkoholreihe). Nach anschliessender Orceinfärbung wurden die Praeparate zum Schutz der Mitosen eingedeckelt. Die notierten Metaphasen wurden wieder aufgesucht und mit dem Negativbild der jeweils gleichen, aber gekörnten Metaphasen verglichen. War das X-Chromosom für eine Messung geeignet, wurde die nun ungekörnte Mitose nochmals auf Agepe-Film mit dem Zeiss-Photomikroskop unter Oelimmersion photographiert. Die Filme wurden 20 min. in Rodinallösung entwickelt, 10 min. in einem Lösungsgemisch aus Fixiersalz und Kaliummetabisulfit fixiert und 30 min. bei 20°C gewässert. Nur die ungekörnten Mitosen wurden mit dem Durst-Vergrösserungsgerät auf hartes bzw. normales Papier abgezogen. Zur Wahrung einer konstanten Vergrösserung wurde neben dem Vergleich einer Skala die Entfernung zwischen Objektiv und Bildtisch immer gleich gross gehalten. Die ungekörnten Mitosen wurden nun mit den entsprechenden gekörnten Mitosen im Dia-Bildwerfer verglichen und das X-Chromosom ausgewählt. Dabei bestimmten folgende Kriterien die Wahl des X-Chromosoms:

1. eindeutige Markierung eines Chromosoms der 6-X-12 Gruppe, welches gegenüber der B-Gruppe und einem zweiten Chromosom der 6-X-12 Gruppe abgrenzbar ist.

2. keine Überschneidungen und Formverzerrungen; Kontraktionsgrad erscheint in allen Regionen gleich.
3. kein Anhalt für methodisch bedingte Chromosomenbrüche.

Zur Längenmessung wurde der Kurvenmesser der Firma A.Ott, Kempten, verwandt. Gemessen wurde 5 mal von dem einen Chromatidenende, 5 mal von dem anderen; das addierte Ergebnis, durch 10 dividiert und mit 0,6 multipliziert (einem Noniusteil auf dem Kurvenmesser entspricht ein Liniestück von 0,6 mm), ergab die Chromosomenlänge in mm. In gleicher Weise wurde die Länge des kurzen und langen Armes errechnet. Die Division der Länge des langen Armes durch die Länge des kurzen Armes ergab das Armverhältnis. Zur Errechnung des Vergrößerungsfaktors wurde ein Massstab von 1 mm Länge, unterteilt bis 10 μ , unter den gleichen Bedingungen photographiert und abgezogen. Die 10 μ Strecke wurde 10 mal gemessen und die Summe durch 10 dividiert. Die Länge des X-Chromosoms auf der Photographie, dividiert durch den Vergrößerungsfaktor, ergab dann die wahre Länge in Mikron.

3. STATISTISCHE BERECHNUNGEN DER X-CHROMOSOMENWERTE

1. Die Berechnungen der Chromosomenlängen und Chromosomenarmlängen wurden auf Grund ungruppiertter Stichproben nach folgender Formel durchgeführt [†]):

$$\text{Mittelwert } \bar{x} = \frac{\sum x}{N} \quad (491)$$

Formel 491 aus dem Kapitel "Statistik", Seite 160, der Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, 1960)

[†]) Die Formeln und ihre Anwendung wurden von Herrn Schmolke (Leiter der Abteilung für Datenverarbeitung des Strahlenforschungsinstitutes, Neuherberg) geprüft und für richtig befunden.

2. Die Tabellen der Armverhältnisse wurden auf Grund gruppierter Stichproben nach folgenden Formeln errechnet ⁺⁾ :

$$\text{Mittelwert } x = \bar{x} + d \left(\frac{\sum fz}{N} \right) \quad (496)$$

$$\text{Standardabweichung}^2 \quad s^2 = \frac{d^2}{N-1} \left(\sum (fz^2) - \frac{\sum (fz)^2}{N} \right) \quad (497)$$

$$\text{Standardabweichung des Mittelwertes} \quad s_x = \frac{s}{\sqrt{N}} \quad (495)$$

(Formeln 496, 497, 495 aus dem Kapitel "Statistik", Seite 161, der Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, 1960)

3. Zur Beurteilung, wie weit der Unterschied der Mittelwerte x und x' zweier getrennter Messreihen nur "zufällig" oder aber "signifikant" ist, wurden folgende Formen angewandt ⁺⁾ :

$$\text{Differenz der Mittelwerte} \quad d = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \quad (606)$$

Standardabweichung der Differenz der Mittelwerte

$$s_d = \sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}} \quad (614)$$

$$\text{Prüfquotient} \quad t = \frac{d}{s_d} \quad (615)$$

(Formeln 606, 614, 615 aus dem Kapitel "Statistik", Seite 170,3 der Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, 1960)

⁺⁾ Die Formeln und ihre Anwendung wurden von Herrn Schmolke (Leiter der Abteilung für Datenverarbeitung des Strahlenforschungsinstitutes, Neuherberg) geprüft und für richtig befunden.

4. Aus den Werten der Armverhältnisse der Kontrollpersonen wurden Gesamtwerte nach folgenden Formeln berechnet ⁺⁾ :

$$\text{Mittelwert}_{\text{ges.}} \quad \bar{x}_{\text{ges.}} = \frac{\sum x_i \cdot N_i}{\sum N_i}$$

$$\text{Standardabweichung}_{\text{ges.}} \quad s_{\text{ges.}} = \sqrt{\frac{\sum s_i^2 (N_i - 1)}{\sum N_i - 1}}$$

$$\text{Standardabweichung von } \bar{x}_{\text{ges.}} \quad s_{\bar{x}_{\text{ges.}}} = \frac{s_{\text{ges.}}}{\sqrt{N_i}}$$

Anm.: x_i = Mittelwert einer jeden Kontrollperson

N_i = Anzahl der ausgewerteten Armverhältniszahlen einer jeden Kontrollperson

s_i = Standardabweichung einer jeden Kontrollperson

⁺⁾ Die Formeln und ihre Anwendung wurden von Herrn Schmolke (Leiter der Abteilung für Datenverarbeitung des Strahlenforschungsinstitutes, Neuherberg) geprüft und für richtig befunden.

IV. ERGEBNISSE

Den Untersuchungsergebnissen von phänotypisch normalen Frauen folgen die Resultate der Patientinnen. Unter einem dritten und vierten Abschnitt werden die Untersuchungsergebnisse der Patientinnen mit den Kontrollwerten verglichen und die Korrelation zwischen Geschlechtschromatingröße und Armverhältnis besprochen.

1. ERGEBNISSE VON DEN KONTROLLPERSONEN

Die Personen waren zwischen 23 und 30 Jahre alt. Es wurden das Armverhältnis, die Chromosomenlänge, die Geschlechtschromatinzahl und die Flächenausmasse der Geschlechtschromatine bestimmt.

a) Armverhältnis (Tabelle I)

Der Mittelwert der Armverhältnisse der Kontrollpersonen schwankt zwischen 1,462 und 1,514; die Standardabweichungen streuen von 0,120 bis 0,148 und die Standardabweichungen der Mittelwerte von 0,021 bis 0,030. Das mittlere Armverhältnis für alle Kontrollpersonen ist $1,492 \pm 0,139$.

Unter R.U. und A.S. sind wegen Mitosemangel die Mittelwerte von jeweils 2 Personen zusammengefasst. Das Armverhältnis selbst hat sich dadurch nur unwesentlich geändert.

TABELLE I

Armverhältnis (Längenverhältnis von langem zu kurzem Arm) der X-Chromosomen bei Kontrollpersonen

Person	N	$\bar{x}$	s	$s_{\bar{x}}$
R.U.	23	1,462	0,144	0,030
G.R.	20	1,480	0,135	0,030
W.E.	31	1,490	0,120	0,021
G.H.	25	1,504	0,148	0,029
A.S.	30	1,514	0,135	0,024
gesamt	129	1,492	0,139	0,012

Anm.

N = Grösse der Stichproben

$\bar{x}$ = Mittelwert auf Grund gruppierter Stichproben

s = Standardabweichung

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung des Mittelwertes

b) X-Chromosomenlängen (Tabelle II)

Bei den einzelnen Kontrollpersonen liegt die mittlere X-Chromosomlänge zwischen $3,28\mu$ und $4,10\mu$ (Vergrößerung: 2200-fach). Die mittlere Gesamtlänge ist $3,74\mu$; die mittlere Länge des kurzen Armes ist $1,48\mu$ und die des langen Armes $2,26\mu$.

Die Tabelle zeigt neben den mittleren Längen der kurzen Arme (2,927 - 3,465 mm), der langen Arme (4,314 - 5,560 mm) und der Gesamtchromosomen (7,241 - 9,025 mm) in den drei letzten Spalten eine Aufteilung der X-Chromosomgesamtlängen nach den Armverhältnissen. G.R., W.E. und A.S. haben die längste mittlere X-Länge, wenn das Armverhältnis grösser als 1,55 ist; bei R.U. und G.H. sind die längsten X-Chromosome bei einem Armverhältnis von 1,45 und kleiner.

TABELLE II

Längenmessungen am X-Chromosom der Kontrollpersonen (Einheit: mm)

Person	k.A.	l.A.	Gl.	Gl (a)	Gl (b)	Gl (c)
R.U.	2,927	4,314	7,241	6,946	6,843	7,767
G.R.	2,927	4,380	7,308	7,530	6,984	6,147
W.E.	3,458	5,204	8,662	9,090	8,008	8,673
G.H.	3,343	5,049	8,392	8,052	8,418	8,750
A.S.	3,465	5,560	9,025	9,449	8,565	8,068
gesamt	3,260	4,971	8,231	8,407	7,839	7,993

Anm.

k.A. = Länge des kurzen Armes (arithmetisches Mittel)

l.A. = Länge des langen Armes (arithmetisches Mittel)

Gl. = arithmetisches Mittel der Gesamtlänge

Gl (a) = arithmetisches Mittel der Gesamtlänge der X-Chromosomen von einem Armverhältnis: AV grösser 1,55

Gl (b) = arithmetisches Mittel der Gesamtlänge der X-Chromosomen von einem Armverhältnis: AV 1,45 - 1,55

Gl (c) = arithmetisches Mittel der Gesamtlänge der X-Chromosomen von einem Armverhältnis: AV kleiner 1,45

c) Geschlechtschromatinzahl (Tabelle III)

Die Häufigkeit der in den Mundschleimhautzellen auftretenden Sexchromatine schwankt bei den Kontrollpersonen zwischen 22 % und 32 %; die durchschnittliche Sexchromatinzahl beträgt 26,4 %.

TABELLE III

Prozentsatz sexchromatinpositiver Mundschleimhautzellen der Kontrollpersonen
(der Inaugural-Dissertation von R. Pompecki entnommen)

Person	N	SC in %
G.R.	300	22
W.E.	200	25
G.H.	200	26
A.S.	200	27
R.U.	200	32
Durchschnitt		26,4

Anm.

N = Anzahl der gezählten Zellen

SC = Sexchromatin

d) Geschlechtsschromatingrößen (Tabelle IV)

Das mittlere Flächenausmass der Sechromatine ist $0,499 \pm 0,109 \text{ cm}^2$. Bei den einzelnen Personen liegt der Mittelwert zwischen $0,477$ und $0,512 \text{ cm}^2$. Die Standardabweichungen streuen von $0,080$ bis $0,123$; innerhalb von $0,011$ und $0,016$ liegen die Standardabweichungen der Mittelwerte.

TABELLE IV

Ausmass der Flächen der Geschlechtschromatine bei den Kontrollpersonen (der Inaugural-Dissertation von R. Pompecki entnommen)

Person	N	x	s	s_x
G.R.	61	0,477	0,122	0,016
W.E.	65	0,497	0,123	0,015
G.H.	31	0,504	0,080	0,014
A.S.	66	0,508	0,092	0,011
R.U.	59	0,512	0,112	0,015
gesamt	282	0,499	0,109	0,006

Anm.

N = Grösse der Stichproben

x = arithmetisches Mittel der Stichproben in cm^2

s = Standardabweichung

s_x = Standardabweichung des Mittelwertes

2. ERGEBNISSE BEI DEN PATIENTINNEN

Das Lebensalter lag zwischen 15 und 36 Jahren; ihr Durchschnittsalter betrug 21,80 Jahre.

a) Chromosomen- und Geschlechtschromatinzahl (Tabelle V)

Die Anzahl der ausgewerteten Mundschleimhautzellen, die Sexchromatinzahl,

TABELLE V

Prozentsatz sexchromatinpositiver Mundschleimhautzellen und Chromosomenzahl der Lymphocyten der Blutkulturen bei den einzelnen Patientinnen (die Sexchromatinwerte sind der Inaugural-Dissertation von R. Pompecki entnommen)

Person	N	SC%	Mit.	Anzahl der Chromosomen in einer Mitose								
				41	42	43	44	45	46	47	48	
<u>A/</u>	K.B.	200	20	25				2	4	18	1	
	M.A.	300	15	20		1		1		17	1	
	W.R.	250	25	10				2		8		
	G.R.	200	25	10					1	8	1	
	A.R.	200	30	10					1	8	1	
	H.T.	200	35	20				2		13	5	
	G.Hi.	300	18	20		1			2	14	3	
	B.R.	200	22	10						10		
	B.K.	300	35	10					1	9		
	T.G.	200	25	10					1	9		
	S.A.	300	30	10						10		
	W.E.	200	25	10					1	9		
	S.G.	300	30	10						9	1	
	F.D.	200	18	10						8	2	
<u>B/</u>	R.E.	400	15	20	2			1	11	6		
	W.G.	200	14	30			1	2	19	6	1	1
	W.M.			30				1	18	8	2	
<u>C/</u>	S.M.	200	neg.	45		2	1		18	24		
<u>D/</u>	J.U.	500	5	30			1	2	2	25		
	P.R.	200	neg.	10					1	9		
<u>E/</u>	S.U.	200	neg.	32					29	3		
	D.R.	200	6	20					20			
	T.C.	200	neg.	10					10			
	S.K.		neg.	10					10			
<u>F/</u>	S.I.		25 (ged.)	10						5	5	

Anm. N = Anzahl der ausgewerteten Mundschleimhautzellen

SC% = Sexchromatin in Prozent

Mit. = ausgezählte Mitosen der Lymphocytenkulturen

die ausgezählten Mitosen der Blutkulturen und die Anzahl der Chromosomen in einer Mitose sind tabellarisch aufgeführt. Unter der Gruppe A sind die Patientinnen mit einer Chromosomenzahl von 46 zusammengefasst. Die Ergebnisse in der zweiten Gruppe sprechen für ein Zellmosaik XO/XX. Die unter C geführte Patientin S.M. hat ein Zellmosaik XO/XX mit einem sehr kleinen X-Chromosomenbruchstück (daher Sexchromatin: negativ). J.U. und P.R. haben 46 Chromosomen mit einem kleinen X-Chromosomenbruch (siehe Abbildung II). Den vier Patientinnen der Gruppe E fehlt ein X-Chromosom (XO); der abweichende Sexchromatinbefund von D.R. mit 6 % ist zu diskutieren. Die an letzter Stelle aufgeführte Patientin S.I. zeigt in 50 % der analysierten Mitosen ein drittes X-Chromosom; der Befund wird durch häufig sichtbare gedoppelte Sexchromatine bestätigt.

b) Armverhältnis (Tabelle VI)

Von den X-Chromosomen der 14 Patientinnen (Gruppe A) sind das mittlere Armverhältnis, die Standardabweichung und die Standardabweichung des Mittelwertes bestimmt worden. Bei K.B. und M.A. zeigt sich ein relativ kleines Armverhältnis (1,415 bzw. 1,431), d.h. der kurze Arm ist in Relation zum langen Arm länger als normal. Nimmt man 1,49 als Normalwert, so liegt bei W.E. (1,577), S.G. (1,616) und F.D. (1,638) ein relativ grosses Armverhältnis vor. Die Standardabweichung ist bei G.R. und B.K. unter der Schwankungsbreite der Kontrollwerte. Bei den Patientinnen M.A., W.R., A.R., G.Hi., B.R., T.G., W.E. und S.G. liegt sie meist nur wenig darüber. Die Standardabweichung der Mittelwerte überschreitet nur in 5 Fällen (M.A., W.R., G.Hi., B.R. und T.G.) den Kontrollwertbereich.

c) Chromosomenlängen der Patientinnen (Tabelle VII)

Aufgeführt sind die Längen der kurzen und langen Arme und der Gesamtchromosomenlängen. Es findet sich sowohl bei den Patientinnen mit kleinem Armverhältnis (K.B. und M.A.) als auch bei den Patientinnen mit relativ grossem

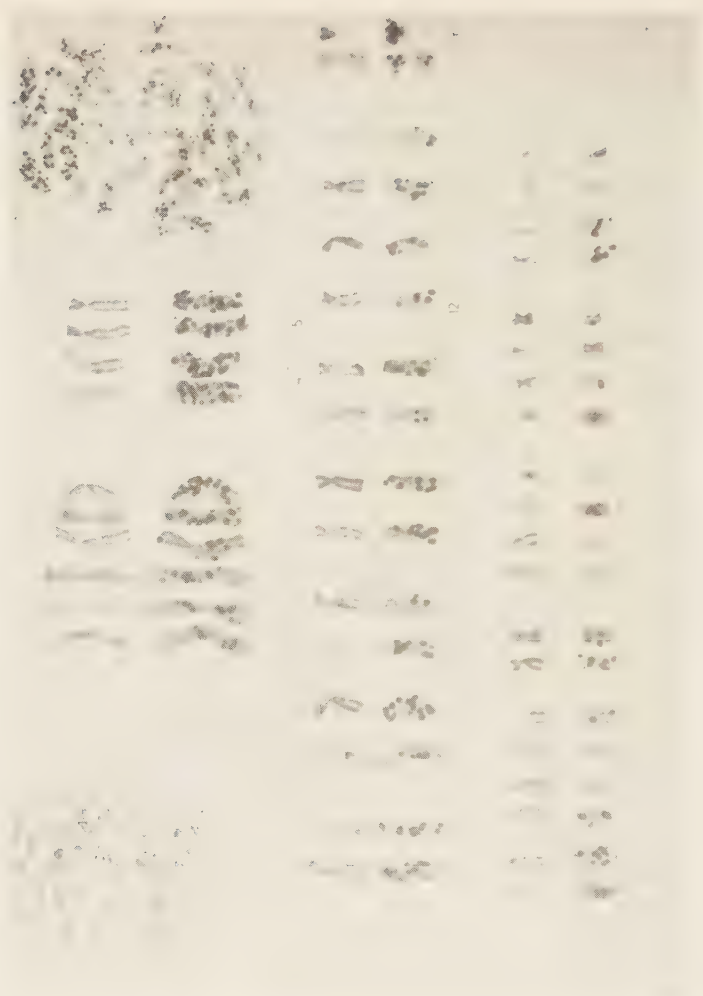


ABBILDUNG II

Karyotyp einer sexchromatin-negativen Patientin mit geschlechtlichen Fehlbildungen und normalem Wuchs. Bei 46 Chromosomen ist vom spät synthetisierenden X-Chromosom nur ein Bruchstück, wahrscheinlich vom kurzen Arm, vorhanden.

TABELLE VI

Armverhältnis (Längenverhältnis von langem zu kurzem Arm) der X-Chromosomen der Patientinnen

Patientin	N	x	s	s_x
K.B.	26	1,415	0,140	0,027
M.A.	23	1,431	0,160	0,033
W.R.	20	1,514	0,205	0,045
G.R.	26	1,517	0,097	0,019
A.R.	31	1,520	0,157	0,028
H.T.	31	1,522	0,135	0,024
G.Hi.	20	1,526	0,181	0,040
B.R.	29	1,527	0,171	0,031
B.K.	26	1,538	0,086	0,016
T.G.	21	1,548	0,192	0,041
S.A.	31	1,545	0,131	0,023
W.E.	33	1,577	0,153	0,026
S.G.	31	1,616	0,160	0,028
F.D.	29	1,638	0,141	0,028

Anm.

N = Grösse der Stichproben

x = Mittelwert auf Grund gruppiertter Stichproben

s = Standardabweichung

s_x = Standardabweichung des Mittelwertes

TABELLE VII

Längenwerte der X-Chromosomen bei den Patientinnen (Einheit: mm)

Patientin	k.A.	l.A.	Gl.
K.B.	4,074	5,819	9,894
M.A.	3,406	4,902	8,308
W.R.	2,967	4,477	7,445
G.R.	3,132	4,782	7,915
A.R.	3,387	5,034	8,421
H.T.	3,170	4,845	8,016
G.Hi.	3,613	5,622	9,236
B.R.	3,147	4,827	7,974
B.K.	3,121	4,846	7,968
T.G.	3,267	5,073	8,340
S.A.	3,595	5,605	9,201
W.E.	3,002	4,764	7,767
S.G.	3,449	5,642	9,091
F.D.	3,636	6,008	9,644

Anm.

k.A. = Länge des kurzen Armes (arithmetisches Mittel)

l.A. = Länge des langen Armes (arithmetisches Mittel)

Gl. = arithmetisches Mittel der Gesamtlänge der X-Chromosomen

Armverhältnis (S.G. und F.D.) eine grosse Gesamtchromosomenlänge. Die Länge des kurzen und langen Armes nimmt nicht, wie es bei der Länge der Kontrollpersonen den Anschein hat, mit grösser werdendem Armverhältnis zu. Es zeigt sich keine Beziehung zwischen den einzelnen Längen und dem Armverhältnis. Allenfalls ist der relativ lange kurze Arm von K.B. (4,074 mm) auffallend.

d) Flächenausmass der Geschlechtschromatine (Tabelle VIII)

Die mittlere Sexchromatingrosse der Patientinnen schwankt von $0,591 \text{ cm}^2$ (K.B.) bis $0,240 \text{ cm}^2$ (D.R.) und überschreitet so in beiden Richtungen den mittleren Normbereich ($0,499 \text{ cm}^2$). Die Standardabweichungen und die Standardabweichungen der Mittelwerte sind ohne auffälligen Befund.

3. VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER PATIENTINNEN MIT DEN KONTROLLWERTEN (Tabelle IX)

Bei allen Patientinnen, die ein von den gefundenen Normalwerten abweichendes Ergebnis hatten, ist ein Signifikanztest durchgeführt worden. Sowohl bei den Sexchromatingrossen als auch bei den Armverhältnisswerten wurde die Studentverteilung angewandt. Neben den Werten der Sexchromatinflächen und der Armverhältnisse sind in der Tabelle IX unter t die Signifikanzgrenzen und unter p die Wahrscheinlichkeit für einen statistisch signifikanten Unterschied der Mittelwerte angegeben.

a) Vergleich der X-Chromosomenarmverhältnisse

Bei der Patientin K.B. (AV: 1,415) zeigt sich ein gegenüber dem Normalwert signifikanter Unterschied ($p = 0,01$). Das relativ kleine Armverhältnis von M.A. (1,431) ist mit $t = 1,7428$ nicht mehr statistisch signifikant kleiner. Die Patientin S.A. hat schon mit 1,545 wegen der geringen Streubreite eine positive Signifikanz ($p = 0,05$). Neben W.E. ($p = 0,01$) haben S.G. und F.D. die grösste Wahrscheinlichkeit ($p = 0,001$) für einen signifikanten Unterschied von dem Normalwert.

TABELLE VIII

Ausmass der Geschlechtschromatinflächen bei den Patientinnen (der Inaugural-Dissertation von R. Pompecki entnommen)

Patientin	N	x	s	s _x
K.B.	59	0,591	0,176	0,022
M.A.	36	0,580	0,156	0,026
W.R.	32	0,533	0,116	0,020
G.Hi.	33	0,508	0,139	0,024
T.G.	31	0,506	0,106	0,019
H.T.	64	0,476	0,115	0,014
B.K.	27	0,474	0,148	0,028
R.E.	52	0,437	0,113	0,016
G.R.	94	0,435	0,127	0,013
F.D.	60	0,375	0,129	0,017
B.R.	66	0,370	0,101	0,012
A.R.	68	0,369	0,095	0,011
S.G.	60	0,353	0,077	0,010
S.A.	67	0,333	0,082	0,010
W.E.	70	0,327	0,071	0,009
W.G.	58	0,314	0,085	0,011
J.U.	41	0,241	0,086	0,013
D.R.	32	0,240	0,066	0,012

Anm.

N = Grösse der Stichproben

x = arithmetisches Mittel der Stichprobe

s = Standardabweichung

s_x = Standardabweichung des Mittelwertes

TABELLE IX

Signifikanz der Unterschiede der Geschlechtschromatinflächen und der Chromosomenarmverhältnisse der Patientinnen von der Norm (die Geschlechtschromatinwerte sind der Inaugural-Dissertation von R. Pompecki entnommen)

Patientin	FM	t	p	AV	t	p
K.B.	0,591	4,0351	0,001	1,415	2,6550	0,01
M.A.	0,580	3,0000	0,01	1,431	1,7428	
W.R.	0,533	1,4285		1,514		
G.R.	0,435	4,5714	0,001	1,517		
A.R.	0,369	10,0000	0,001	1,520		
H.T.	0,476	1,5333		1,522		
G.Hi.	0,508	0,3600		1,526		
B.R.	0,370	9,9231	0,001	1,527		
B.K.	0,474	0,8621		1,538		
T.G.	0,506	0,3517		1,548		
S.A.	0,333	13,8333	0,001	1,545	2,1200	0,05
W.E.	0,327	15,6364	0,001	1,577	3,0350	0,01
S.G.	0,353	12,1667	0,001	1,616	4,1333	0,001
F.D.	0,375	6,8889	0,001	1,638	4,8666	0,001
R.E.	0,437	3,6471	0,001	Zellmosaik XO/XX		
W.G.	0,314	14,2308	0,001	Zellmosaik XO/XX		
J.U.	0,241	18,4286	0,001	X-Bruchstück		
D.R.	0,240	19,9231	0,001	ein X-Chromosom fehlt (XO)		

Anm.

FM mittlere Geschlechtschromatinfläche in cm^2

AV = Armverhältnis (Längenverhältnis von langem zu kurzem Arm)

t = Signifikanzschranke

p = Wahrscheinlichkeit, dass der gefundene Unterschied der Mittelwerte lediglich auf Zufall beruht

b) Vergleich der Geschlechtschromatingrößen

K.B. und M.A. haben ein signifikant grösseres Sexchromatin. Von den übrigen Patientinnen zeigen ausser W.R., H.T., G.Hi., B.K. und T.G. alle ein signifikant kleineres Sexchromatin ($p = 0,001$). Dabei sind auch die Barrkörperchen von R.E. und W.G. ausgemessen worden, deren X-Armverhältnis wegen des vorliegenden Zellmosaiks nicht bestimmt werden konnte.

4. KORRELATION ZWISCHEN X-ARMVERHÄLTNIS UND SEXCHROMATIN-GRÖSSE (siehe Tabelle IX und Abbildung 1)

Die Patientinnen mit dem kleinsten Armverhältnis (K.B. und M.A.) haben in gleicher Reihenfolge die grössten Sexchromatinkörper. S.A., W.E., S.G. und F.D. haben signifikant grössere Armverhältnisse und entsprechend signifikant kleinere Sexchromatine. Die im Normbereich liegenden Armverhältnisse von G.R., A.R. und B.R. stimmen nicht mit den signifikant kleineren Sexchromatinen überein. W.R., H.T., G.Hi., B.K. und T.G. haben im Normbereich liegende Armverhältnisse und Sexchromatine. Bei der Patientin J.U. mit einer Sexchromatingröße von $0,241 \text{ cm}^2$ liegt ein kleines, nicht messbares X-Bruchstück vor. Die Patientin D.R. mit dem kleinsten Sexchromatin ($0,240 \text{ cm}^2$) hat in den Mitosen der Lymphocyten kein zweites X-Chromosom.

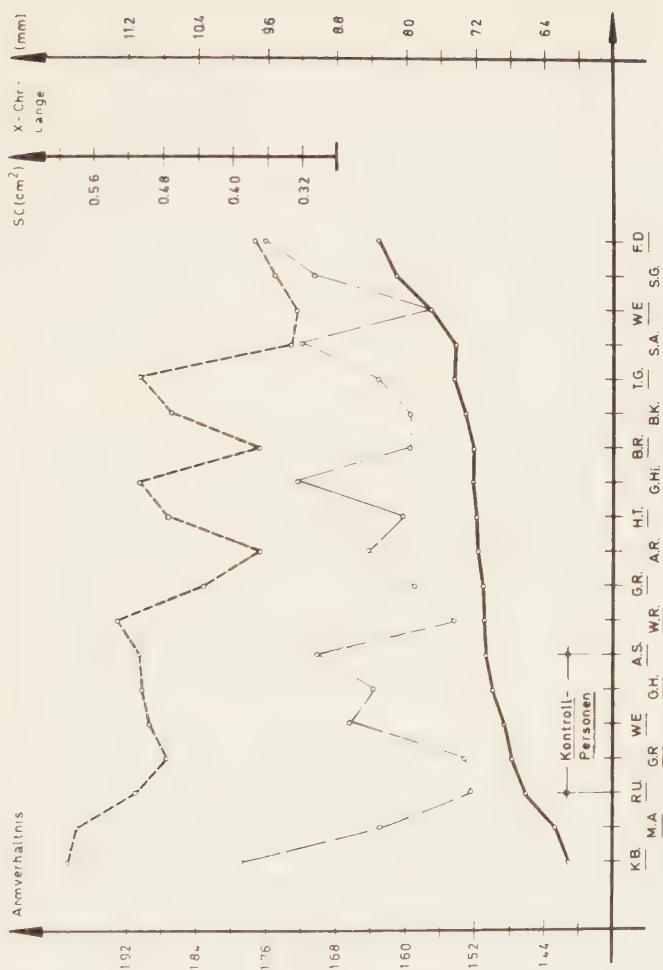


ABBILDUNG 1

Beziehung zwischen Armverhältnisswerten (—) X-Chromosomlängen (-.-.-) und Sexchromatingrößen (-----) bei den Kontrollpersonen und den einzelnen Patientinnen

V. DISKUSSION

An die Diskussion der Ergebnisse von den Kontrollpersonen und von den Patientinnen schliessen sich in einem dritten Abschnitt Erörterungen über das X-Chromosom und seine klinische Bedeutung an. - Soweit von Fall zu Fall methodische Probleme besprochen werden, gelten sie für alle zur Diskussion stehenden Ergebnisse in gleicher Weise.

1. DISKUSSION DER ERGEBNISSE VON DEN KONTROLLPERSONEN

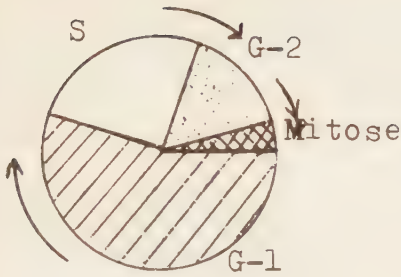
Es werden das Armverhältnis, die X-Chromosomlänge und die Beziehungen zwischen Armverhältnis und Länge getrennt besprochen.

a) Armverhältnis

A.Bishop, M.Leese und C.E.Blank (1965) haben bei 7 Kontrollpersonen ein mittleres Armverhältnis von 1,56 (unter 5 % Grenze: 1,45; obere 5 % Grenze: 1,70) gefunden. Sie erhielten trotz drei verschiedener Behandlungsmethoden (1. mit Colcemid und H^3 -Thymidin - 2. nur mit H^3 -Thymidin - 3. nur mit Colcemid) immer das gleiche Armverhältnis. Kikuchi und Sandberg (1965) geben ein Armverhältnis von 1,6 (1,4 - 2,0) an. Die Differenz zu dem von uns gefundenen Armverhältnis von $1,492 \pm 0,139$ kann durch folgende Tatsachen bedingt sein:

aa) Abgrenzung gegen ein Chromosom der Gruppe B

W.Schmidt (1965) hat sich mit der DNS-Synthesezeit der Chromosomen in der S-Phase, die der Interphase (G-1) folgt und der G-2-Phase (zweite Ruhephase) vorausgeht, befasst. Er hat als Grenze für die DNS-Synthesezeit



(nach Hsu, 1964)

des heteropyknotischen X-Chromosoms das Ende des Y-Intervalls der S-Phase, und für eines der beiden Chromosomen der Gruppe 4 den Beginn des Y-Intervalls angegeben. Wir stellten nun an zahlreichen Autoradiographiebildern fest, dass der Abstand der Synthesebeendigung für die beiden Chromosomen individuell etwas schwankt; d.h.: bei wenigen Personen kommt die Markierung des einen Chromosoms Nr. 4 der Markierung des X-Chromosoms etwa gleich, oder aber es zeigt bei stark markiertem X-Chromosom gar keine

Markierung. Um im ersten Falle nun einer Verwechslung der beiden Chromosomen zu entgehen, muss neben der Markierung die Morphologie berücksichtigt werden. Der Möglichkeit der Einbeziehung von Chromosomen der Gruppe 4 durch die oben zitierten Autoren und der damit verbundenen Verschiebung des Armverhältnisses in grössere Bereiche kann entgegengehalten werden, dass zur Vermeidung einer Verwechslung zu strenge Kriterien der X-Chromosomauswahl aufgestellt wurden und damit einer beschränkten X-Chromosomsortierung Vorschub geleistet wurde.

bb) Messmethodik

A. Bishop et al. haben zur Ausmessung der Chromosomenarme einen Landkartenmesser verwandt. Kikuchi und Sandberg nahmen Millimeterpapier und Lineal. Vergleicht man damit den von uns verwandten Kurvenmesser der Firma A. Ott-Kempton, der bei Kurvenstreckenmessung nach Angaben der Firma eine mittlere Fehlerbreite von $\pm 0,1$ mm hat, so ist ihm ohne Zweifel aus Gründen der Genauigkeit der Vorzug zu geben.

cc) Gewebekultur

In wie weit methodische Unterschiede in der Behandlung und Bearbeitung der Blutkulturen eine Rolle spielen, konnte im einzelnen nicht nachgeprüft

werden, Ob es überhaupt bei zeitlichen Unterschieden in der Einwirkung von Hitze und chemischen Stoffen (Colcemid, Phyto-Hämagglutinin usw.) oder bei Unterschieden in der Konzentration zu einer Verschiebung des Armverhältnisses kommen kann, bleibt fraglich.

dd) Anzahl der gemessenen X-Chromosome

Kikuchi und Sandberg haben 146 X-Chromosomen ausgemessen. A. Bishop et al. haben insgesamt 60 X-Chromosomen untersucht, wenn man die Messungen der drei Behandlungsmethoden zusammenfasst.

ee) Chromosomenbegrenzung

Die photographierten Chromosomen zeigten in ihrem Randbereich eine unscharfe Zone. Um zur Armmessung immer gleiche Grenzen zu haben, wurde überall etwa die Mitte der Übergangszone markiert. Hätten wir die Grenzen näher zum Zentromer hin gewählt, wären beide Arme in gleicher Länge kürzer geworden. Damit aber hätte sich auch das Armverhältnis in höhere Bereiche verschoben. Die Grenzziehung war notwendig, da die Schärfe je nach Negativedichte und Photopapier etwas variierte.

Zusammenfassend erklärt sich die Differenz zu dem von uns gefundenen mittleren Armverhältnis insbesondere durch eine mögliche Verwechslung mit dem Chromosom 4 und die verschiedene Messmethodik. Für einen Normalwert im Bereich von 1,49 sprechen die in gleicher Größenordnung liegenden Standardabweichungen der 5 Kontrollpersonen und die Armverhältnisse von 9 Patientinnen, die innerhalb des Signifikanzbereiches liegen. - Eine durch das Alter bedingte Verschiebung des Armverhältnisses ist unwahrscheinlich und wird in der Literatur nirgends erwähnt.

b) X-Chromosomlänge

Bishop et al. fanden für das spät synthetisierende X-Chromosom eine mittlere Länge von $4,71 \mu$. Die Differenz zu dem von uns gefundenen Wert von $3,74 \mu$ erklärt sich durch drei Tatsachen:

aa) X-Differenzierung

Die unter 1.a)aa) angeführten Argumente gelten auch für die Bestimmung der X-Chromosomlänge.

bb) Methodik

Da Colcemid die Chromosomen verkürzt und verdickt (Hamerton), Essigsäure verquellend wirkt (Darlington und La Cour), können bei verschiedenen langen Einwirkungszeiten beträchtliche Längenunterschiede auftreten.

cc) X-Zahl

Während Bishop nur 60 Chromosomen ausgemessen hat, haben wir 129 X-Chromosomen bei den Kontrollpersonen und 377 X-Chromosomen bei den Patientinnen gemessen. Es sei aber betont, dass die X-Chromosomlängen bei den Patientinnen, die eine fast gleich grosse mittlere Länge und Streuung zeigen wie die der Kontrollpersonen, nicht beweisend sein können.

Abschliessend sei festgestellt, dass die Länge von Person zu Person, ohne Altersbezug, stark streut. Daher kann von einem Normalwert der Länge im Gegensatz zu einem Normalwert des Armverhältnisses nicht gesprochen werden.

c) Beziehung zwischen X-Chromosomlänge und Armverhältnis

Die Überlegung, dass zwischen dem Armverhältnis und der Länge eine Beziehung bestehen könnte, hat sich nicht bestätigt. Mit dem Spiralisierungsgrad ändert sich offensichtlich das Armverhältnis nicht. Dieser Befund lässt die Möglichkeit einer unterschiedlichen Spiralisierung und Kontraktion in der ganzen Länge des Chromosoms -möglicherweise durch Colcemid, H^3 -Thymidin, Phyto-Hämagglutinin, Temperatur usw.- offen, sagt aber, dass die einzelnen Chromosomenregionen nicht unterschiedlich entspiralisiert oder kontrahiert werden. Wäre letzteres nämlich der Fall, könnte es kein mittleres Armverhältnis für alle gesunden Frauen geben, einfach weil die Streuung zu gross wäre.

Die in der Literatur kritisierte Auffassung von Boyes, dass Chromosomenlänge und Armverhältnis mit der Zellgrösse und Gewebsart wechseln, soll hier nur erwähnt werden, da sich unsere Untersuchungen auf eine Gewebsart beschränkten.

2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE BEI DEN PATIENTINNEN

Henz, M., J.Presl, J.Horsky (1965) haben die sieben wichtigsten Ursachengruppen für eine primäre Amenorrhoe zusammengefasst. Dabei machten die Gonadendysgenese (25 %), der Hypogonadismus (43 %) und vaginale oder uterine Entwicklungsstörungen (24 %) zusammengenommen 92 % aller in Frage kommenden Ursachen aus. Ob diese kongenitalen Missbildungen genetisch determiniert sind oder ob sie als Embryopathie, fetale Virose usw. zu deuten sind, ist nicht leicht anzugeben. J.L.Hamerton nimmt an, dass 20 % der Frauen mit primärer Amenorrhoe einen abnormen Geschlechtschromosomenbefund haben. Würde man bei einem vorliegenden Chromosomensatz von 46 das zweite X-Chromosom noch genauer untersuchen, dürfte der Prozentsatz noch höher liegen; besonders dann, wenn bei den Patientinnen noch weitere Symptome wie Kleinwuchs und andere genitale Entwicklungsstörungen hinzukommen.

Es gibt viele Ursachen für eine genetische Störung, die eine Gen-, Chromosom-

oder Genommutation oder mehreres zusammen sein kann. R.A. Pfeiffer zählt zu den exogenen Keimschädigungen der Mutter oder des Vaters insbesondere ionisierende Strahlen, Carcinostatica, Radiomimetica und Virusbefall. Witschi (1922, 1952, 1960) gibt die Hauptschuld an genetischen Störungen dem überreifen Ei und intrauterinen Einflüssen. Uns schien trotz genauer Studierung der Anamnesen nur das relativ hohe Alter der Eltern zur Zeit der Geburt der Patientinnen bemerkenswert zu sein. So weit Altersangaben vorlagen, haben wir sie in der unten stehenden Aufstellung angegeben.

Patient	Vater	Mutter
K.B. (AV: 1,415)	42	33
G.R. (AV: 1,517)	33	31
B.R. (AV: 1,527)	28	28
F.D. (AV: 1,638)	34	36
S.K. (XO)	31	24
D.R. (XO)	37	25
R.E. (XO/XX)	28	31
S.U. (XO)	42	35
Durchschnittsalter	34,37 Jahre	30,37 Jahre

Grumbach und Barr (1958) meinen, dass bei Ovariendysgenesie das mütterliche Alter nicht wichtig ist. J. Hamerton findet bei Patientinnen mit X-Trisomie meist ein mütterliches Alter von 35 Jahren und mehr. Interessanterweise ist nach Arbeiten von Bennhold-Thomsen (1932), Hanhart (1960) und Koch (1961) auch das Alter der Mütter mongoloider Kinder sehr hoch. Schade meint, dass nicht durch das höhere Alter der Mütter die zufällige Mutationswahrscheinlichkeit grösser wird, sondern dass vielmehr bestimmte zelluläre Milieuschäden den Verteilungsmechanismus stören dürften.

Es muss weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben, die Beziehung zwischen dem Alter der Eltern, der genetischen Störung und ihrer Entstehung zu klären.

Die Angabe von Serment und Ruf (1958), dass der Vater genetisch kranker Kinder oft Alkoholiker ist, kann wegen der oft lückenhaften Anamnesen nicht diskutiert werden.

Es sollen nun bei den 25 Patientinnen, die gemäss ihrem Chromosomenbefund in 6 Gruppen unterteilt sind (siehe Tabelle V), die Chromosomenergebnisse, die Entstehung einer eventuell vorliegenden chromosomalen Anomalie und die Beziehungen zum Geschlechtschromatinbefund und zur klinischen Symptomatik gruppenweise diskutiert werden.

a) Patientinnen mit Chromosomenbefund XX

aa) Chromosomenzahl und Sexchromatinzahl

Aus der Tabelle V ist bei den ersten 14 Patientinnen (Gruppe A) eine geringe Streuung in der Chromosomenzahl zu erkennen. Jede auch noch so kleine Streuung kann Zeichen für ein Zellmosaik sein. Die Grösse in der Variation ist davon abhängig, wann bei der Zygote und ihren weiteren Zellteilungen das Mosaik entstanden ist. Die Streuung in unseren Ergebnissen kann durch 2 methodische Fehler bedingt sein:

- a) bei der Ausblasung der Zellen auf den Objektträger ist es leicht möglich, dass Chromosomen von einer Mitose zu einer Benachbarten gestreut werden.
- b) die Zellen, deren Chromosomen besonders stark markiert sind, zeigen häufiger Chromosomenbrüche als weniger oder unmarkierte Zellen (J. German, 1964).

Der Chromosomenbefund XX wird durch den Sexchromatinbefund bestätigt; nur bei M. A. liegt der Sexchromatinprozentsatz mit 15 % etwas zu niedrig und könnte Zeichen für ein Gewebsmosaik sein. Grundsätzlich kann bei allen Patientinnen ein Gewebsmosaik vorliegen, da nur zwei Gewebe untersucht worden sind.

bb) Armverhältnis und Signifikanz

Die Armverhältnisbestimmung ergab bei 5 Patientinnen einen signifikanten Unterschied zu dem Normalwert (siehe Tabelle IX). Die in gleicher Grössenordnung wie bei den Kontrollwerten liegende Standardabweichung und Stan-

Standardabweichung des Mittelwertes spricht dafür, dass die abweichenden Armverhältnisswerte nicht mit der begrenzten Zahl der gemessenen X-Chromosome zu erklären ist. Der Befund deutet auf eine Mikrochromosomenmutation am kurzen oder langen Arm oder an beiden zugleich. Auch bei den übrigen 9 Patientinnen, deren Armverhältnis keine Signifikanz aufweist, muss eine Mikrochromosomenmutation diskutiert werden. - Liegt eine hohe Standardabweichung vor (bei W.R.), so ist es -wenn man von der methodischen Fehlerbreite absieht- möglich, dass eine Mutation mosaikartig vorliegt. Das in einem Teil der Zellen vorliegende normale zweite X-Chromosom könnte das normale Armverhältnis bedingen, während die hohe Standardabweichung durch eine mosaikartig vorkommende X-Mutation hervorgerufen wird. In der Abbildung 3 haben wir die in Frage kommenden Mutationen zusammengestellt. Nicht berücksichtigt sind als selten angenommene Veränderungen wie 2 oder mehrere Arten von Chromosomenmutationen oder Duplikationen am langen und kurzen Arm im Verhältnis zur Armlänge.

Aus der Abbildung 4 ist ersichtlich, dass die unterschiedlichen Armverhältnisse auch dann nicht eindeutig zu erkennen sind, wenn man X-Chromosomen nach ihrem Armverhältnis ordnet.

Will man für die signifikant unterschiedlichen Armverhältnisse der 5 Patientinnen keine Mikrochromosomenmutation in Betracht ziehen, so kämen allenfalls individuell unterschiedliche Spiralisierungsgrade einzelner Chromosomenregionen in Frage, die ein konstantes, aber von unseren Kontrollwerten unterschiedliches Armverhältnis hervorrufen. Gegen diesen Einwand sprechen auch nicht die Chromosomenlängen (Tabelle VII), aus denen in keinem Falle eine Beziehung zwischen Armverhältnis und X-Chromosomlänge zu ziehen ist. Doch müssten dann auch bei gesunden Frauen grössere individuell unterschiedliche Armverhältnisswerte auftreten, welche bei unseren Kontrollbestimmungen nicht zu finden sind.

Unterschiedliche Beeinflussung bestimmter Chromosomenregionen durch methodische Einflüsse (Colcemid, Thymidin) ist durch die Arbeiten von Bishop et al. (1965) nicht bestätigt worden.

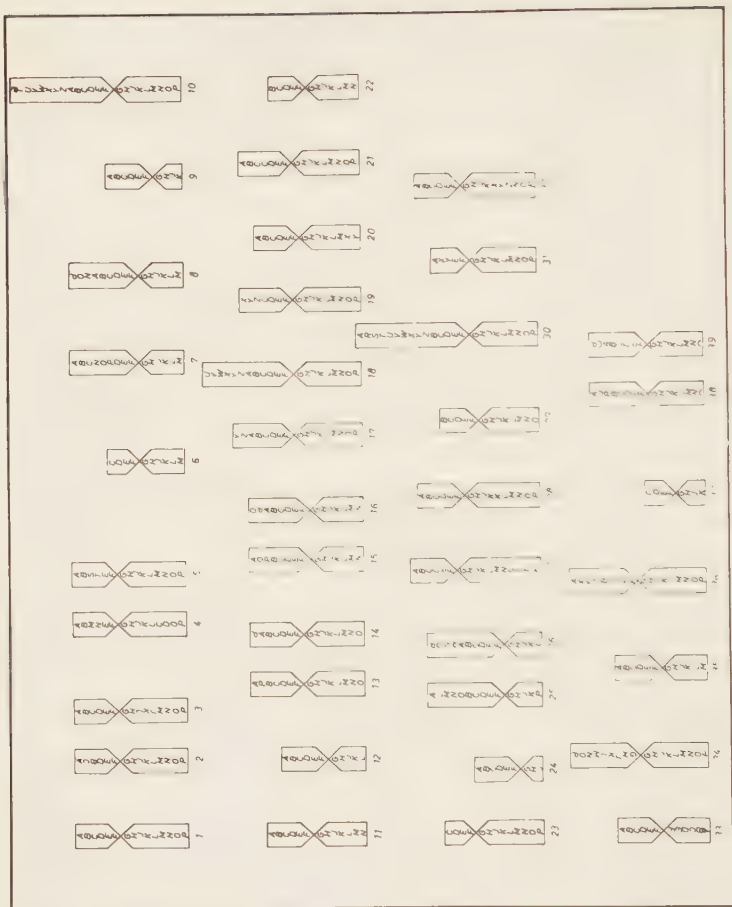


ABBILDUNG 3

Möglichkeiten struktureller Veränderungen am spät synthetisierenden X-Chromosom

Reihe I: Armverhältnis = 1,5;

Reihe II: Armverhältnis kleiner als 1,5;

Reihe III: Armverhältnis grösser als 1,5;

Reihe IV: Armverhältnis = 1,0.

In der Abbildung 3 sind folgende Möglichkeiten struktureller Veränderungen am spät synthetisierenden X-Chromosom aufgezeigt:

Reihe I: Armverhältnis beträgt 1,5

1. normales X-Chromosom
2. parazentrische Inversion im kurzen Arm
3. parazentrische Inversion im langen Arm
4. reziproke Translokation vom kurzen und langen Arm
5. reziproke Translokation von einem Autosom und X-Chromosom
6. Deletionen des langen und kurzen Armes bei gleichbleibendem Armverhältnis
7. Translokation von $33 \frac{1}{3}$ % des langen Arms auf den kurzen Arm
8. perizentrische Inversion von $33 \frac{1}{3}$ % des langen Arms auf den kurzen Arm
9. Deletion von 55,6 % des langen Arms
10. Translokation eines Autosomenstücks auf den kurzen Arm.
Länge des Translokationsbruchstückes 125 % des kurzen Arms.

Reihe II: Armverhältnis kleiner als 1,5

11. Deletion von weniger als $33 \frac{1}{3}$ % des langen Arms
12. Deletion von 33,4 - 55,5 % des langen Arms
13. Translokation bis 16,5 % des langen Arms auf den kurzen Arm
14. Perizentrische Inversion bis 16,5 % des langen Arms auf den kurzen Arm
15. Translokation von 16,7 % bis 33,2 % des langen Arms auf den kurzen Arm
16. Perizentrische Inversion von 16,7 % bis 33,2 % des langen Arms auf den kurzen Arm
17. Translokation eines Autosomenstücks auf den kurzen Arm.
Länge des Translokationsstücks bis 49,9 % des kurzen Arms.
18. Translokation eines Autosomenstücks auf den kurzen Arm.
Länge des Translokationsstücks 50,1 bis 124,9 % des kurzen Arms.
19. Reziproke Translokation von Bruchstücken eines Autosoms und des kurzen Arms. Autosomenbruchstück grösser als X-Bruchstück
20. Reziproke Translokation von Bruchstücken eines Autosoms und des langen Arms. Autosomenbruchstück kleiner als X-Bruchstück

- 21. Duplikation im kurzen Arm
- 22. Deletion am langen und kurzen Arm

Reihe III: Armverhältnis grösser als 1,5

- 23. Deletion am kurzen Arm
- 24. Deletion von mehr als 55,6 % des langen Arms
- 25. Translokation von mehr als $33 \frac{1}{3}$ des langen Arms auf den kurzen Arm
- 26. Perizentrische Inversion von mehr als $33 \frac{1}{3}$ des langen Arms auf den kurzen Arm
- 27. Translokation eines Autosomenstücks auf den langen Arm
- 28. Duplikation am langen Arm
- 29. Deletion am langen und kurzen Arm
- 30. Translokation eines Autosomenstücks auf den kurzen Arm.
Länge des Translokationsbruchstücks grösser als 125 % des kurzen Arms
- 31. Reziproke Translokation von Bruchstücken eines Autosoms und des kurzen Arms. Autosomenbruchstück kleiner als X-Bruchstück
- 32. Reziproke Translokation von Bruchstücken eines Autosoms und des langen Arms. Autosomenbruchstück grösser als X-Bruchstück.

Reihe IV: Armverhältnis beträgt 1,0

- 33. Isochromosom für den kurzen Arm
- 34. Isochromosom für den langen Arm
- 35. Deletion von $33 \frac{1}{3}$ des langen Arms
- 36. Translokation eines Autosomenstücks auf den kurzen Arm.
Länge des translozierten Bruchstücks 50 % des kurzen Arms.
- 37. Deletion am kurzen und langen Arm
- 38. Translokation von 16,6 % des langen Arms auf den kurzen Arm
- 39. Perizentrische Inversion von 16,6 % des langen Arms auf den kurzen Arm

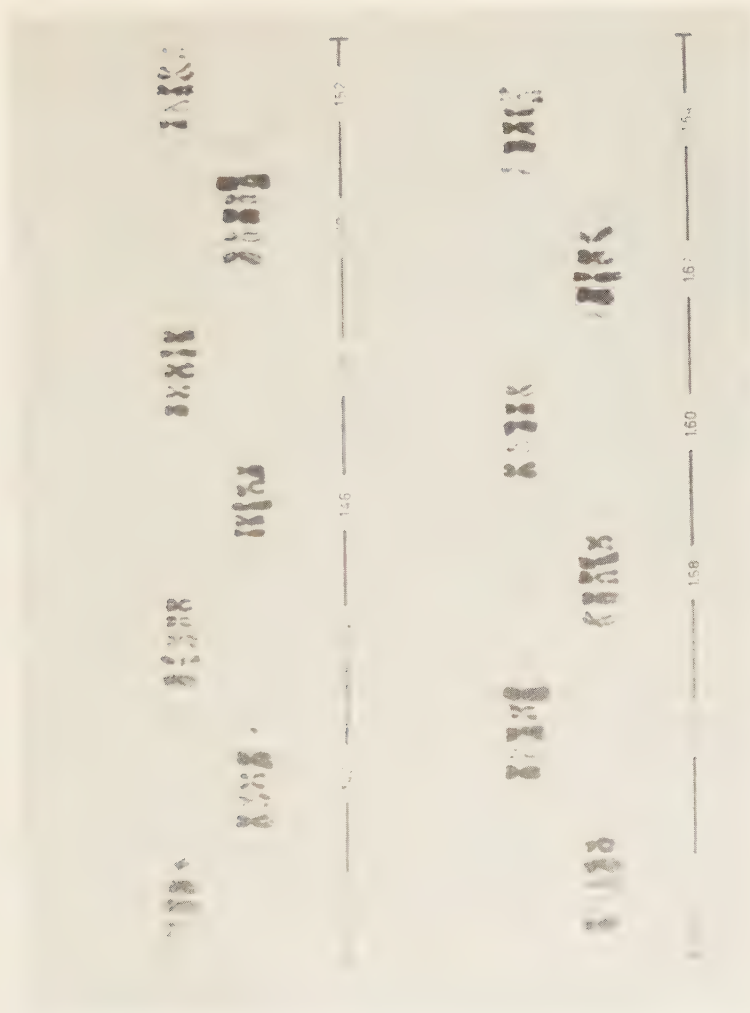


ABBILDUNG 4

Darstellung spät synthetisierender X-Chromosome nach grösser werdendem Armverhältnis (1,40 . . . 1,64)

cc) Armverhältnis und Sexchromatingrösse

Klinger et al. (1965) bestimmten die mittlere Sexchromatinfläche von Patientinnen mit strukturell abnormen X-Chromosomen und zeigten eine direkte Beziehung zur X-Chromosomgrösse auf; die Werte variierten aber stark und die Unterschiede zu den Kontrollwerten waren statistisch nicht signifikant. Taft et al. (1965) verglichen bei Patientinnen mit einem morphologisch veränderten X-Chromosom die Grösse der Sexchromatine mit der der X-Chromosomen und fanden eine direkte Korrelation. Bei zwei Personen mit einem Isochromosom des langen Armes waren die Sexchromatine signifikant grösser als normal, bei zwei Fällen mit Deletion des X-Chromosoms signifikant kleiner.

Vergleicht man die Ergebnisse der Sexchromatinflächen und die dazugehörigen Armverhältnisse der 14 Patientinnen miteinander (Tabelle IX, Abbildung 1), so zeigt sich bei den Fällen mit einem signifikant kleineren Armverhältnis (K.B. und M.A.) ein signifikant grösseres Sexchromatin, bei den Patientinnen mit einem signifikant grösseren Armverhältnis (S.A., W.E., S.G. und F.D.) ein signifikant kleineres Sexchromatin. Nimmt man die 5 im Normbereich liegenden Sexchromatine von W.R., H.T., G.Hi., B.K. und T.G. dazu, so kann man eine, wenn auch nicht linear verlaufende, Korrelation erkennen. Keine Übereinstimmung liegt bei den Patientinnen G.R., A.R. und B.R. vor. Die hier signifikant kleineren Sexchromatine können durch unvermeidliche methodische Fehler bedingt sein, oder aber ihren Grund in einem Gewebsmosaik haben (im Lymphocyten zwei normale X-Chromosome, in Mundschleimhautzellen ein mutiertes X-Chromosom). Ein weiterer Grund kann eine von Zelle zu Zelle unterschiedliche Chromatinbildung sein, die möglicherweise nur durch umfangreichere Messungen erfasst werden kann. Die Annahme, dass durch eine reziproke Translokation der sexchromatinbildende Teil kleiner geworden ist, das Armverhältnis aber im Normbereich geblieben ist, ist unwahrscheinlich.

Alle Erklärungsversuche bleiben zweifelhaft, solange nicht geklärt ist, ob das X-Chromosom als ganzes oder nur teilweise das Sexchromatin bildet. In unseren Ergebnissen ist kein Verhältnis zwischen der Grössenänderung der Sexchromatine und der entsprechenden Werte der Armverhältnisse zu erkennen. Wesentlich erscheint uns die Tatsache, dass mit grösser werdendem Sexchromatin der kurze Arm gegenüber dem langen relativ länger wird und mit kleiner werdendem Sexchromatin umgekehrt relativ kürzer

wird. Ob daraus auf eine wesentliche Beteiligung der Sexchromatinbildung durch den kurzen Arm geschlossen werden darf, bleibt fraglich.

dd) Ergebnisse und klinischer Befund

Man denkt bei geschlechtlichen Fehlbildungen der Frau in erster Linie an eine Störung im Bereich der beiden X-Chromosomen, obwohl Bresch erwähnt, dass genetische Information auch ausserhalb der chromosomalen Strukturen der Zelle vorhanden ist und nach Kühn (1961) geschlechtsentscheidende Gene zumindest bei *Drosophila* nicht auf X-Chromosomen allein liegen.

Nach Lyon (1961) wird immer eines von beiden normalen X-Chromosomen wahllos inaktiviert; trägt aber ein Chromosom eine Störung in sich, ist immer dieses das Sexchromatinbildende. Die trotz der Inaktivierung auftretenden geschlechtlichen Fehlbildungen erklärte Lyon mit der Zeit zwischen der Eibildung und der Inaktivierung um den 12. Tag, in der ja beide X-Chromosomen wirksam sein können. Neuere Untersuchungsergebnisse sprechen mehr für eine nur teilweise Inaktivierung des spät synthetisierenden X-Chromosoms. Davidson et al. (1963) haben bei normalen Frauen im Vergleich zu normalen Männern höhere Konzentrationen an Glukose-6-phosphatdehydrogenase gefunden und folgern daraus eine Genaktivität auf einem Teil des zweiten X-Chromosoms. Lindsten et al. (1963) glauben, dass die die Blutgruppe Xg bestimmenden Gene auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms liegen und während des ganzen Lebens wirksam bleiben.

Nachdem Ferguson-Smith (1965) bei Monosomie des kurzen Armes im Gegensatz zu Monosomie des langen Armes Kleinwuchs und eine Reihe geschlechtlicher Fehlbildungen beschrieben hat, scheinen zumindest diese Symptome durch eine Störung im Bereich des kurzen Armes bedingt zu sein.

Bei den 14 Patientinnen mit dem Chromosomenbefund XX liegen überall geschlechtliche Fehlbildungen in irgendeiner Form vor (siehe Tabelle X). So sagt das Zusammentreffen von primärer Amenorrhoe und einem signifikant unterschiedlichen Armverhältnis nur wenig aus. Bemerkenswert ist dagegen, dass bei keiner Patientin mit einem signifikant grösseren Armverhältnis Kleinwuchs vorliegt. Es bleibt offen, ob man damit den Genort, der das Wachstum steuert, nicht auf dem Ende des kurzen Armes suchen

darf; denn nicht nur das jeweilige Gen, sondern seine Anordnung in der Chromosomenarchitektur ("Positionseffekt") bestimmen neben anderen Einflüssen eine Merkmalsausbildung.

Mit wechselndem Armverhältnis liegt keine weitere sich ändernde klinische Symptomatik vor.

b) Patientinnen mit Chromosomenmosaik

Ford (1960) fand bei Frauen mit geschlechtlichen Fehlbildungen ein Chromosomenmosaik XO/XX. Zahlreiche andere Autoren bestätigten diesen Befund. Die Mosaikbildung erklärt Bresch (1964) mit somatischen Mutationen während der Embryonalentwicklung. Die Grösse des veränderten Zellverbandes hängt vom Zeitpunkt der Mutation ab. Ein regelrechtes XO/XX-Mosaik entsteht durch Non-disjunction (Trennungsausfall) einer abnormen XO-Zygote oder einen X-Chromosomverlust bei der Teilung einer normalen XX-Zygote.

Die Patientinnen R.E., W.G. und W.M. haben bei übereinstimmendem Sexchromatin- und Chromosomenbefund ein XO/XX-Mosaik verschiedenen Grades. Ob bei einem XO/XX-Mosaik das zweite X-Chromosom öfter eine Mutation in sich trägt (bei R.E. und W.G. ist die Sexchromatinfläche signifikant kleiner) und diese vielleicht erst die Mosaikbildung induziert, muss durch weitere Arbeiten geklärt werden. Überhaupt hat man über die mosaikauslösenden Faktoren nur sehr unklare Vorstellungen. Interessant ist dabei die Tatsache, dass in malignen weiblichen Tumoren oft XO/XX-Mosaik zu finden sind (Moore und Barr, 1957).

Die Patientinnen W.G./W.M. haben in ihrem Krankheitsbild Kleinwuchs und primäre Amenorrhoe. Der Normalwuchs und die sekundäre Amenorrhoe bei R.E. sprechen für eine Genaktivität des zweiten X-Chromosoms in den für das Wachstum und die geschlechtliche Ausbildung entscheidenden Zellen.

TABELLE X

Patient	Behaarung	Mammæ	Menstruation	äussere Genitale	Vagina	Uterus	Adnexen	Wuchs	Klinik	Barbefund	Chromosomenbefund
K. B.	normal	normal	prim. A. (?)	o. B.	o. B.	hypoplastisch		140 cm	hoher Gaumen	SC: 20 % sign. grösser	XX - AV: 1,415 sign. kleiner
M. A.	normal	normal	sek. A.	o. B.	1 cm lang	fraglich	fraglich	Kleinh.	Kleinh.	SC: 15 % sign. grösser	XX - AV: 1,431
W. R.			Arythmien			klein	klein	140 cm	65 kg schwer	SC: 25 % normal	XX - AV: 1,514
G. R.	normal	normal	sek. A.	o. B.		klein	klein	166 cm	Ohrflüppchen angewachsen	SC: 25 % sign. kleiner	XX - AV: 1,517
A. R.			prim. A.	o. B.		klein	o. B.		Verdacht auf intraciliares Adeinom	SC: 30 % kleiner	XX - AV: 1,520
H. T.	gering	normal	Arythmien			klein		132 cm		SC: 35 % normal	XX - AV: 1,522
G. H.	männlich		Arythmien			klein	Ovarien bohnenförmig			SC: 18 % normal	XX - AV: 1,526
B. R.	gering	normal	prim. A.	juvenil	mit Sonde 10 cm	dünner Strang		169 cm	hoher Gaumen Faltenhals	SC: 22 % sign. kleiner	XX - AV: 1,527
B. K.	männlich		normal			klein			vergrösserte Klitoris	SC: 35 % normal	XX - AV: 1,538
T. G.	männlich		normal	Labia min. vergrössert			klein			SC: 25 % normal	XX - AV: 1,548
S. A.	normal	normal	prim. A.	o. B.	endigt blind	fehlt	Tuben fehlen		Beckenmierte re.	SC: 30 % sign. kleiner	XX - AV: 1,545 sign. grösser
W. E.		kaum entwickelt	prim. A.	o. B.		klein			98 kg schwer	SC: 25 % sign. kleiner	XX - AV: 1,577 sign. grösser
S. G.			prim. A.	hypoplastisch		klein	o. B.			SC: 30 % sign. kleiner	XX - AV: 1,616 sign. grösser
F. D.	normal	normal	prim. A.		Aplasia	fraglich	fraglich			SC: 18 % sign. kleiner	XX - AV: 1,638 sign. grösser
R. E.			sek. A.	o. B.		normal	o. B.			SC: 15 % sign. kleiner	XO/XX
W. G.		Drüsenkörper fehlt	prim. A.	o. B.	mit Sonde 10 cm	klein	Ovarien fraglich	148 cm		SC: 14 % sign. kleiner	XO/XX
W. M.	gering		prim. A.		mit Sonde 7 cm	Aplasia	Ovaraplasie	146 cm	61 kg schwer Cystenmierte re.		XO/XX
S. M.		normal						Kleinh.	tiefes Haaranatz	SC: negativ	XO/X ^x
J. U.	normal		prim. A.	o. B.	glatt	klein		177 cm	Osteoporose etwas akromegal	SC: 5 % sign. kleiner	X ^x
P. R.	normal	unterentwickelt	sek. A.		Intritus verengt	klein		170 cm	etwas akromegal	SC: negativ	X ^x
S. U.	gering	Drüsenkörper fehlt	prim. A.		9 cm lang	wenig		146 cm	hoher Gaumen Faltenhals	SC: negativ	XO
D. R.	normal	Drüsenkörper fehlt	prim. A.	juvenil		klein	o. B.	153 cm	Faltenhals, übergrosse Hände und Füsse	SC: 6 % sign. kleiner	XO
T. C.		unterentwickelt	prim. A.	o. B.	glatt	klein		151 cm	Pterygium colli Cubitus valgus	SC: negativ	XO
S. K.	gering	unterentwickelt		infantil	mit Sonde 10 cm	klein		145 cm	ein Nierenbecken doppelt?	SC: negativ	XO
S. L.	normal	normal	prim. A.	Hymenialstreife	Atrésie	?	o. B.	174 cm		SC: 25 % gedoppelt	XX/XXX

c + d) Patientinnen mit X-Bruchstück

Bei S.M. liegt ein XO/X^X-Mosaik mit einem deletierten zweiten X-Chromosom vor. J.U. und P.R. haben in jeder Zelle ein akrozentrisches X-Bruchstück (siehe Abbildung 2). Für ein vom X-Chromosom stammendes Bruchstück spricht die starke Markierung. Obwohl der kurze Arm und die Zentromerregion die DNS-Synthese vor dem langen Arm beenden (Mukherjee und Sinha, 1963; Gianelli; Atkins, 1965), war aus methodischen Gründen die genaue Herkunft der Bruchstücke nicht festzustellen. Der normale Wuchs und die nicht so stark ausgeprägten Genitalstörungen bei J.U. und P.R. sprechen aber für ein Bruchstück des kurzen Armes. Der Kleinwuchs von S.M. ist durch die zusätzliche Mosaikbildung zu erklären.

W.Schmid (1963) diskutiert die Möglichkeit der Chromatinbildung durch spät synthetisierende Regionen anderer Chromosomen. Ob damit der Sexchromatinfund von J.U. (SC: 5 %-signifikant kleiner) und D.R. (SC: 6 %-signifikant kleiner) zu erklären ist, bleibt fraglich. Zusätzliche Mosaikformen oder unterschiedliche Beteiligung der gleich grossen X-Bruchstücke an der Sexchromatinbildung erscheinen möglich.

e) Patientinnen mit Chromosomenbefund XO

0,4 ‰ aller weiblichen Säuglinge haben nur ein X-Chromosom (McLean et al., 1964). Primäre Non-disjunction während der Gametogenese oder Verlust eines X nach der Befruchtung der normalen Eizelle führen zu einem XO-Chromosomensatz. Ob die Non-disjunction in der Spermio- oder Oogenese stattgefunden hat, kann mit Hilfe der Blutgruppeneigenschaft Xg bestimmt werden (R.Sanger, 1965).

Die Patientinnen D.R., T.C., S.U. und S.K. haben ausgeprägte Fehlbildungen mit typischer Ullrich-Turner-Symptomatik (Kleinwuchs, Hypogonadismus, Pterygium colli, Cubitus valgus, Nierenmissbildungen). Ob eine Gonadendysgenesie (Fehlen der Keimzellen) vorliegt, kann nur histologisch mit Hilfe der Laparoskopie gesichert werden.

f) Patientin mit Chromosomenbefund XX/XXX

Carr et al. (1961) und Fraser et al. (1961) glauben mit einer Zunahme der X-Chromosomen auch grössere Abnormalitäten festzustellen. J.J. Yunis (1965) hat die bisher beschriebenen 38 Fälle mit X-Trisomie zusammengestellt und konnte keinen einheitlichen Phaenotypus feststellen. Neben Patientinnen mit Sterilität und Geistesstörungen waren andere phaenotypisch normal.

Unsere Patientin S.I. hat ein Chromosomenmosaik XX/XXX. Bei normalem Wuchs liegen ausgeprägte Genitalstörungen (primäre Amenorrhoe bei Hymenalatresie und Atresie der Vagina) vor. Die Frage, ob die in einem Teil der Zellen vermehrte genetische Aktivität des kurzen Armes die Symptomatik verursacht, bleibt unbeantwortet.

3. DAS X-CHROMOSOM UND SEINE KLINISCHE BEDEUTUNG

Wenn auch unsere Befunde darauf hindeuten, dass zumindest in einem Teil der Zellen ein bestimmter zweiter X-Chromosomenteil zu einem normalen Wachstum notwendig ist, so sind doch gestreutere Untersuchungen zur Klärung der Organotropie der Genorte des spät synthetisierenden X-Chromosoms, insbesondere in bezug auf geschlechtliche Fehlbildungen, notwendig. Alle Aussagen über das X-Chromosom bleiben theoretisch, solange nicht die genaue Sexchromatinbildung und ihre Ursache geklärt sind. Untersuchungen über die m-RNS-Synthese müssen die Beziehungen zwischen Sexchromatin und Inaktivität aufzeigen. Die Frage, ob Chromatinbildung grundsätzlich immer genetische Inaktivität bedeutet, bleibt unbeantwortet, solange nicht die oben aufgezeigte Möglichkeit, dass der kurze aktive X-Arm wesentlich an der Sexchromatinbildung beteiligt ist, widerlegt ist. Es erscheint aber möglich, dass zwischen der DNS-Synthesezeit der einzelnen Chromosomenregionen und deren Aktivität (bestimmbar mit Hilfe der m-RNS-Markierung) eine Beziehung besteht.

Eine Anzahl Autoren vermuten, dass der kurze aktive X-Arm zumindest mit einem Teil des Y-Chromosoms genlokalisch identisch ist. Diese Frage bedarf einer weiteren Chromosomenuntersuchung und klinischen Differenzierung, um

vom Krankheitsbild auf eine mögliche Geschlechtschromosomenmutation und umgekehrt schliessen zu können. Dann wird es selbst bei Gen-, Chromosom- oder Genommutationen möglich sein, das Krankheitsbild zu mildern oder gar zum Verschwinden zu bringen.

Eine genaue Chromosomenzahl- und Armverhältnisbestimmung dient nicht nur einer exakten Diagnosestellung, sondern könnte in Zukunft Richtschnur für eine Substitutionstherapie sein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden bei 7 gesunden weiblichen Personen und 25 Patientinnen in Metaphasen von Leukocytenkulturen der Chromosomensatz bestimmt und gegebenenfalls das spät synthetisierende X-Chromosom autoradiographisch identifiziert und morphologisch im Lichtmikroskop untersucht.

Bei den Kontrollpersonen wird ein mittleres Armverhältnis von $1,492 \pm 0,139$ und eine Durchschnittslänge von $3,74 \mu$ gefunden. Zwischen der Chromosomenlänge und dem jeweiligen Armverhältnis besteht keine Beziehung.

Der Vergleich der Chromosomen- und Sexchromatinauszählung (die Sexchromatinbefunde sind der Inaugural-Dissertation von R. Pompecki entnommen) führt zu einer Unterteilung der Patientinnen in 6 Gruppen: A: XX. B: XO/XX. C: XO/X^X. D: X^X. E: XO. F: XX/XXX.

Mit dem Ott-Kurvimeter wird bei den mikroskopisch normal erscheinenden Geschlechtschromosomen der Gruppe A das Armverhältnis und die Länge bestimmt. Eine Patientin hat ein gegenüber dem Normalwert signifikant grösseres Armverhältnis, 4 Patientinnen ein signifikant kleineres. Bei 9 Patientinnen kann statistisch keine signifikante Abweichung von der Norm nachgewiesen werden. Mögliche Mikrochromosomenmutationen mit und ohne Armverhältnisverschiebung werden diskutiert.

Die Sexchromatinflächen der Kontrollpersonen und der Patientinnen werden zu den Armverhältniswerten in Beziehung gesetzt. Es liegt eine beschränkte, nicht streng lineare Korrelation vor. Die Grössenänderungen der Sexchromatinflächen und der Armverhältniswerte entsprechen sich nicht.

Die klinischen Befunde werden ausgewertet und den Chromosomenbefunden gegenübergestellt. Bei Normalwuchs scheint zumindest in einem Teil der Zellen eine bestimmte Region des spät synthetisierenden X-Chromosoms notwendig zu sein.

VII . LITERATURVERZEICHNIS

1. TABELLEN UND LEHRBÜCHER

1. Bargmann W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Stuttgart, Thieme Verlag (1962)
2. Bresch C. Klassische und molekulare Genetik
Berlin, Springer Verlag (1964)
3. Darlington C.D., La Cour L.F.
Methoden der Chromosomenuntersuchung
Stuttgart, Frank'sche Verlagsbuchhandlung (1962)
4. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen
6. Auflage, Basel (1960)
- Freudenberg K. Grundriss der medizinischen Statistik
Stuttgart, Schattauer-Verlag (1962)
6. Hamerton J.L. Chromosomes in Medicine
London, Wm. Heinemann (1962)
7. Karlson P. Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler
Stuttgart, Thieme Verlag (1964)
8. Kaudewitz F. Grundlagen der Vererbungslehre
Bern, Francke Verlag (1957)
9. Kühn A. Grundriss der Vererbungslehre
Heidelberg, Quelle-Meyer Verlag (1961)
10. Kurt M. Die Mikrophotographie
Wien, Springer Verlag (1962)

11. Overzier C. Die Intersexualität
Stuttgart, Thieme Verlag (1961)
12. Pschyrembel W.
Praktische Gynäkologie
Berlin, Walter De Gruyter u. Co. (1965)
13. Reinwein H. Endokrine, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
aus: Dennig H.: Lehrbuch der Inneren Medizin
Stuttgart, Thieme Verlag (1964), S.416-560
14. Swanson C.P. Cytologie und Cytogenetik
Stuttgart, Fischer Verlag (1960)
15. Yunis J.J. Human Chromosome Methodology
New York and London, Acad.Press (1965)

2. ORIGINALIEN

1. Atkins L., Santesson B. and Voss H.
Partial deletion of anX chromosome
London, Ann.Hum.Genet.: 29, 89 (1965)
2. Atkins L. and Santesson B.
The pattern of DNA synthesis in the chromosomes of human
cells containing an isochromosome for the long arm of an
X-chromosome
Herditas 51, 67-73 (1964), ref.Hft.2, 2296
3. Atkins L., Taft P.D., Dalal K.P.
Asynchronous DNA synthesis of sex-chromatin in human in-
terphase nuclei
J.Cell.Biol.15: 390-393 (1962)

4. Barr M.L. The chromosomes of man
Canad.Med.Assoc.J.81, 192 (1959)
5. Barr M.L. and Bertram E.G.
A morphological distinction between neurones of the male
and female, and the behavior of the nucleolar satellite
during accelerated nucleoprotein synthesis
Nature 163, 676-677 (1949)
6. Barr M.L. and Carr D.H.
Correlations between sexchromatin and sexchromosomes
Acta cytol.6, 34-45 (1962)
7. Barr M.L. and Carr D.H.
Sexchromatin, sexchromosomes and sexanomalies
Canad.Med.Assoc.J.83, 979 (1960)
8. Bishop A. and Bishop O.N.
Analysis of tritium-labelled human chromosomes and sex
chromatin
Nat.199, 930-932 (1963)
9. Bishop A., Blank C.E., Simpson K., Dewhurst C.J.
An XO/Xringchromosome in a female infant with hypoto-
nia, seizures, and retarded development
J.Med.Genet.3, 129 (1966)
10. Bishop A., Leese M. and Blank C.E.
The relative length and arm ratio of the human late-repli-
cating X-chromosome
J.Med.Genet.2, 93-156 (1965)
11. Boyes J.W. Human X-chromosome arm ratios and percentages of total
complement length
Am.J.Hum.Genet.13, 104-105 (1961)

12. Court Brown W.M.
Human chromosome abnormalities
Med. Ann. 79, 9 (1961)
13. Court Brown W.M., Harnden D.G., Jacobs P.A., McLean N. and Mantle D.J.
Abnormalities of the sex chromosome complement in man
London, Her Majesty's stationery office (1964)
14. Davidson R.G. The Lyon hypothesis
J. Pediat. 65, 765-775 (1964)
15. Engel E., Forbes A.P.
Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries
Vol. 44 No. 2, 135-164 (1965)
16. Ferguson-Smith M.A.
Abnormal sex ratio in the autosomal trisomy syndromes
Lancet II, 357-358 (1962)
17. Ferguson-Smith M.A.
Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations
J. Med. Genet. 2, 142-155 (1965)
18. Ferguson-Smith M.A.
Nuclear sex and sex chromosomes
J. chron. Dis. 12, 203-210 (1960), ref. Ber. Path. 48, 146 (1961)
19. Ferguson-Smith M.A., Alexander D.S., Bowen P., Goodman R.M., Kaufmann B.N., Jones H.W. and Heller R.H.
Clinical and cytogenetical studies in female gonadal dysgenesis and their bearing on the cause of Turner's syndrome
Cytogenetics 3, 355-383 (1964)

20. Ford C.E. The cytogenetic analysis of some disorders of sex development
Am.J.Obstet.Gynecol.82, 1154-1161 (1961)
21. Ford C.E., Jones K.W., Polani P.E., de Almeida J.C., Briggs J.H.
A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome)
Lancet I, 711-713 (1959)
22. German J.L. The pattern of DNA synthesis in the chromosomes of human blood cells
J.Cell.Biol.20, 37-55 (1964)
23. German J.L. DNA synthesis in human chromosomes
Trans.N.Y.Acad.Sci.24, 395 (1962)
24. German J.L., Bearn A.B., McGovern J.H.
Chromosomestudies of three hermaphrodites
Am.J.Med.33, 83-127 (1962)
25. Giannelli F. The pattern of X-chromosome deoxyribonucleic acid synthesis in two women with abnormal sex chromosome complements
Lancet I, 863-865 (1963)
26. Gilbert C.W., Muldal S., Lajtha L.G., Rowley J.
Time-sequence of human chromosome duplication
Nature 195, 869-873 (1962)
27. Gilbert C.W., Muldal S., Lajtha L.G.
Rate of chromosome duplication at the end of the deoxyribonucleic acid synthetic period in human blood cells
Nature 208, 159-161 (1965)
28. Grumbach M.M. and Morishima A.
Sex chromatin and sex chromosomes; on the origin of sex chromatin from a single X chromosome
Acta cytol.6, 46-60 (1962)

29. Grumbach M.M., Morishima A. and Taylor J.H.
Human sex chromosome abnormalities in relation to DNA
replication and heterochromatinization
Proc.Nat.Acad.Sci.49, 581-589 (1963)
30. Jacobs P.A., Keay A.J.
Somatic chromosomes in a child with Bonnevie-Ullrich-
syndrome
Lancet II, 732 (1959)
31. Jacobs P.A., Buckton K.E., King M.J., Harnden D.G., Court Brown W.
M., McBride J.A., McGregor T.N. and Maclean N.
Cytogenetic studies in primary amenorrhoea
Lancet I, 1183-1188 (1961)
32. Kikuchi Y. and Sandberg A.A.
Chronology and pattern of human chromosome replication.
II. Autoradiographic behavior of various Y and X chromo-
somes
J.Nat.Cancer.Inst.34, 795-813 (1965)
33. Klinger H.P. Morphological characteristics of the sex chromatin
Acta cytol.6, 69-72 (1962)
34. Klinger H.P., Lindsten J., Fraccaro M., Barrai I., Dolinar Z.J.
DNA-content and area of sex chromatin in subjects with
structural and numerical aberrations of the X-chromosome
Cytogenetics 4, 96-116 (1965)
35. Lindsten J. The nature and origin of X-chromosome aberrations in Tur-
ner's syndrome
Cytogenetics 3, 75 (1963)
36. Locke M. The role of chromosomes in development
New York-London, Academic Press (1964)

37. Luers Th. Zur Problematik der Chromosomen-Pathologie beim Menschen
Z.menschl.Vererb.-u.Konstitutionslehre 36, 130-156 (1961)
38. Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.)
Nat.190, 372-373 (1961)
39. Mittwoch U. Sex chromosomes and sex chromatin
Nat.204, 1032-1034 (1964)
40. Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., Battips D.M. and Hungerford D.A.
Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood
Exp.Cell Res.20, 613 (1960)
41. Morishima A., Grumbach M.M. and Taylor J.H.
Asynchronous duplication of human chromosomes and the origin of sex chromatin
Proc.Nat.Acad.Sci.48, 756-763 (1962)
42. Mukherjee B.B.
Cytological aspect of the X-chromosome differentiation in normal and abnormal cells
Can.J.Genet.Cytol.7, 189-201 (1965)
43. Muldal S. Origin of the Barr body
Lancet II, 1384-1385 (1962)
44. Ohno S. The sex chromatin: its origin and nature
Mam.Cytogen.Symp.253-268 (1964)
45. Ohno S. and Makino S.
The single-X nature of the sex chromatin in man
Lancet I, 78-79 (1961)

46. Pfeiffer R.A., Büchner T., Scharfenberg W.
Morphologie und DNS-Synthese eines ringförmigen Geschlechts-
chromosoms bei einem Kind mit Turnersyndrom
Klin.Woch.521-528 (1965)
47. Pompecki R. Inaugural-Dissertation in Vorbereitung
48. Race R.R. Identification of the origin of the X-Chromosomes in sex
chromosome aneuploidy
Can.J.Genet.Cytol.7, 214-222 (1965)
49. Rowley J., Muldal S., Gilbert C.W., Lajtha L.G., Lindsten J., Fraccaro
M. and Kaijser K.
Synthesis of DNA on X-chromosomes of an XXXXY male
Nat.197, 251 (1963)
50. Saksela E. and Moorhead P.S.
Enhancement of secondary constrictions and the heterochro-
matic X in human cells
Cytogenetics 1, 225-244 (1962)
51. Sanger R. Genes on the X-chromosome
Can.J.Genet.Cytol.7, 179-188 (1965)
52. Schade H. Chromosomenanomalien beim Menschen
Med.Welt 2436 (1963)
53. Schmid W. DNA replication patterns of human chromosomes
Cytogenetics 2, 175-193 (1963)
54. Struck E., Wolf E.
Die Lyon-Hypothese. Genetik und Zytologie des X-Chromo-
soms bei Mensch und Tier
Deutsche Med.Woch.2163-2168 (1965)

55. Thompson K.H., Wallace B. and Federer W.T.
A mathematical model for the distribution of lengths of
chromosomal deficiencies involving a specific locus
Genetics 51, 887-896 (1965)
56. Thompson M.W.
Genetic implications of heteropyknosis of the X-chromosome
Can.J.Genet.Cytol.7, 202-213 (1965)

ANHANG

ANAMNESE UND KLINISCHE BEFUNDE DER PATIENTINNEN

Die Befunde wurden den Krankenblättern der I. Frauenklinik und der I. Medizinischen Klinik entnommen und teilweise durch Mitteilungen der behandelnden Ärzte ergänzt. Angaben, die mit dem Krankheitsbild nicht in Beziehung zu bringen waren, wurden nicht aufgenommen.

K.B.: 15 Jahre, Schülerin, zweites Kind,

Anamnese: Vater war bei Geburt der Patientin 42 Jahre, Mutter 33 Jahre alt. Wachstumsstillstand im 13. Lebensjahr; völlig normale Schambehaarung schon mit 8 1/2 Jahren; nach Angaben des Hausarztes Menarche mit 10 1/2 Jahren (im klinischen Befund: primäre Amenorrhoe).

Befund: Grösse 140 cm, Unterlänge 76 cm, Spannweite 132 cm, Gewicht 43 kg; etwas hoher Gaumen; adipöse Bauchdecken mit Striae; Schambehaarung und äussere Genitale o.B.; rectal hypoplastischer Uterus zu tasten; Sella in ihrer Form regelrecht, allerdings etwas klein; sonst am Schädel röntgenologisch keine Abweichungen von der Norm; 17-Ketosteroide: 9,1 mg/24^h; 17-Hydrocorticosteroide: 1,5 mg/24^h. Hormonbehandlung erfolgreich; jetzt Menstruationen ohne Hormongaben.

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX), AV: 1,415; SC: 0,591 cm²; X-Chr.: 9,894 mm.

M.A.: 19 Jahre

Anamnese: "Menarche" und einzige Blutung mit 16 Jahren.

Befund: Kleinwuchs, Adipositas, Mammae ausgebildet, weiblicher Behaarungstyp, äusseres Genitale o.B., Vagina 1 cm lang, kein Uterus zu tasten, daumengrosse Resistenz im rechten Becken (Ovar?). RR 135/90. 17-Ketosteroide 21,4 mg/24^h.

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX), AV: 1,431; SC: 0,580 cm²; X-Chr.: 8,308 mm.

W.R.: 22 Jahre

Anamnese: Vater 162 cm, Mutter 145 cm gross; Patientin wurde im 7. Monat geboren und hatte bis zum 2. Lebensjahr Rachitis; Menarche mit

10 1/2 Jahren und seitdem unregelmässige Periode.

- Befund: Kleinwuchs (140 cm), Adipositas (65 kg), Grundumsatz: - 4 %; Hyperostosis der Sella; kleiner, atrophischer Uterus, Adnexe nicht beurteilbar, Vaginalsemear zeigt mittlere Follikelhormonwirkung; Gesamtoestrogene: 24 mg bei normaler Funktionsverteilung; 17-Ketosteroide: 18,2 mg, Gonadotropine: 21 E.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX), AV: 1,514; SC: 0,533 cm²; X-Chr.: 7,445 mm.

G.R.: 24 Jahre, zweites Kind

- Anamnese: Vater war bei Geburt der Patientin 33 Jahre, Mutter 31 Jahre alt. Menarche mit 15 Jahren, seit dem 18. Lebensjahr keine Periode mehr, Wachstumsstillstand mit 17 Jahren.
- Befund: Grösse 165 cm, Unterlänge 95 cm, Spannweite 150 cm, Gewicht 56 kg; Ohr läppchen angewachsen; RR 120/80, Geschlechtsmerkmale o.B.; pflaumengrosser, derber Uterus; kleine Adnexe; Parametrien o.B.; Hormontherapie blieb erfolglos.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX), AV: 1,517; SC: 0,435 cm²; SC: 7,915 mm.

A.R.: 23 Jahre

- Anamnese: hatte noch nie Blutungen.
- Befund: kleiner, harter, beweglicher Uterus; Adnexe und Parametrien unauffällig; auffallend tiefe Sella mit Doppelkontuierung des Sella-bodens (Verdacht auf intraselläres Adenom); 17-Ketosteroide 12,6 mg/24^h.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX), AV: 1,520; SC: 0,369 cm²; X-Chr.: 8,421 mm.

H.T.: 15 Jahre

- Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, Periode alle 8 Wochen.
- Befund: Grösse 132 cm, Geschlechtsmerkmale o.B. (nur geringe Schambehaarung); rectal kleiner, daumenendgliedgrosser Uterus.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,522; SC: 0,476 cm²; X-Chr.: 8,016 mm.

G.Hi.: 21 Jahre

- Anamnese: Menarche mit 13 Jahren, seit 9 Monaten Zyklusstörungen (Menstruationsblutung alle 2 bis 5 Wochen).
- Befund: männlicher Behaarungstyp mit verstärkter Beinbehaarung und Barba; rectal ein hypoplastischer, gestreckter Uterus zu tasten, Ovarien bohnergross, Tuben und Parametrien o.B., Pregnanliol: 2,0 mg.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,526; SC: 0,508 cm²; X-Chr.: 9,236 mm.

B.R.: 16 Jahre, Angestellte, viertes Kind

- Anamnese: Vater und Mutter waren bei Geburt der Patientin 28 Jahre alt, das erste Kind der ältesten Schwester ist mongoloid; Patientin hatte noch nie Blutungen.
- Befund: Grösse 169 cm, Spannweite 169 cm, Gewicht 61,5 kg; RR 100/70. spärliche Axillar- und Schambehaarung, hoher Gaumen, angedeuteter Faltenhals, Mammae ausgebildet, juveniles äusseres Genitale, Vagina fingerlang sondierbar, Uterus rectal als dünner Strang zu tasten, Ovar nicht tastbar, primäre Amenorrhoe (auch Hormontherapie mit Estirona bisher erfolglos). Gonadotropine: 14,72 I.E., HCG/24^h; Oestrogene: 35,55/24^h; 17-Ketosteroide: 11,2 mg/24^h.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,527; SC: 0,370 cm²; X-Chr.: 7,974 mm.

B.K.: 29 Jahre

- Anamnese: Menarche mit 14 Jahren, regelmässige Periode.
- Befund: stark viriler Behaarungstyp (Brustbehaarung, Barba), vergrösserte Klitoris, sehr kleiner Uterus, Ovarien nicht tastbar.
- Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,538; SC: 0,474 cm²; X-Chr.: 7,968 mm.

T.G.: 21 Jahre

- Anamnese: Menarche mit 10 1/2 Jahren, regelmässige Blutungen.
- Befund: äussere Geschlechtsmerkmale o.B., leichter Hirsutismus, Labia minora vergrössert; kleiner, derber Uterus; im Douglas taubenigrosse Resistenz. 17-Ketosteroide: 6,8 mg/24^h.

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,548; SC: 0,506 cm²; X-Chr.: 8,340 mm.

S.A.: 36 Jahre

Anamnese: hatte noch nie Blutungen. Chronische Bleiintoxikation.

Befund: Geschlechtsmerkmale und äusseres Genitale o.B., Vagina endigt blind; Laparotomiebefund: Uterus und Tuben fehlen, normal aussehende Ovarien, Beckenniere rechts. Hochdruckkrisen (bis 190 mm Hg systolisch).

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,545; SC: 0,333 cm²; X-Chr.: 9,201 mm.

W.E.: 25 Jahre

Anamnese: hatte noch nie Blutungen.

Befund: Adipositas (96,4 kg), äusseres Genitale o.B., hypoplastischer Uterus, rechts normal grosses Ovar zu tasten. Abrasio: kein funktionelles Endometrium, Follikelhormonmangel. 17-Ketosteroide: 7,9 mg/24^h.

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,577; SC: 0,327 cm²; X-Chr.: 7,767 mm.

S.G.: 21 Jahre

Anamnese: hatte noch nie Blutungen.

Befund: Mammae kaum entwickelt, äusseres Genitale hypoplastisch; rectal: daumenendgliedgrosser Uterus; Adnexen, Parametrien und Douglas unauffällig. 17-Ketosteroide: 23,8mg/24^h.

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,616; SC: 0,353 cm²; X-Chr.: 9,091 mm.

F.D.: 18 Jahre, Schülerin, zweites Kind; Bruder starb mit 21 Jahren an Hodentumor

Anamnese: hatte noch nie Blutungen; Vater bei Geburt der Patientin 34 Jahre, Mutter 36 Jahre alt.

Befund: weiblicher Behaarungstyp, gut entwickelte Mammae; rectal: haselnuessgrosse Resistenz in der Mittellinie (Uterus? Portio?), Adne-

zen ohne Verdickungen, Ovarien fraglich, Parametrien und Douglas o.B., Aplasie der Vagina. RR 120/80. Normales Wachstum. Gonadotropine: 167,4 I.E.HCG/24^h. Gestagene: 0,8 mg. 17-Ketosteroide: 7,7 mg/24^h. Oestrogene: 13,3/24^h.

Ergebnis: 46 Chromosomen (XX); AV: 1,638; SC: 0,375 cm²; X-Chr.: 9,644 mm.

R.E.: 34 Jahre

Anamnese: hatte noch nie regelmässige Blutungen; seit 2 Jahren setzten sie ganz aus; Vater war bei Geburt der Patientin 28 Jahre, Mutter 31 Jahre alt.

Befund: normales äusseres Genitale. Anteversio, Anteflexio corporis unteri. Adnexen o.B. Lichtempfindlichkeit der Augen. Hormontherapie erfolgreich.

Ergebnis: in Lymphocyten Zellmosaik (XO/XX); SC: 0,437 cm²; SC%: 27.

W.G.: 19 Jahre

Anamnese: hatte noch nie Blutungen.

Befund: Grösse 148 cm, Gewicht 47,8 kg. RR 125/90. Zuckerbelastung normal, Schilddrüsenfunktion normal, Sella unauffällig. Normale Axillar-, spärliche Schambehaarung. Brustdrüsenkörper fehlen. Äusseres Genitale unauffällig, Vagina fingerlang sondierbar; rectal bohnen-grosse Resistenz in der Mitte zu tasten, Ovarien fraglich. Gonadotropine: 8,4 I.E.HCG/24^h. Oestrogene 1,68/24^h. 17-Ketosteroide 9 mg/24^h.

Ergebnis: Zellmosaik (XO/XX); SC: 0,314 cm².

W.M.: 19 Jahre

Anamnese: hatte noch keine Blutungen.

Befund: Minderwuchs (146 cm), Übergewichtigkeit (61,9 kg), Hypertonus, Cystenniere rechts ist fraglich. Achsel- und Schambehaarung spärlich; Vagina 7 cm sondierbar. Uterus- und Ovaraplasie. Vaginalabstrich: atrophisches Zellbild, keine Follikelhormonwirkung nachweisbar. Ophthalmologisch und neurologisch kein Anhalt für einen Hypophysentumor. Röntg.: Sellakontur regelrecht mit durchschnittlichem Sagittaldurchmesser; verzögertes Wachstum (noch kein Epi-

polydactyliert am proximalen Tibiaberreich). Schwangerschaftsgonadotropine; neg., 17-Ketosteroide: 13,1 mg/24^h, 17-Hydroxycorticosteroide 3,6 mg/24^h.

Ergebnis: Zellmosaik (XO/XX).

S.U.: 19 Jahre, drittes Kind.

Anamnese: Vater war bei Geburt der Patientin 42 Jahre, Mutter 35 Jahre alt. Patientin hatte noch keine Blutungen.

Befund: Größe 146 cm, Spannweite 166 cm, Gewicht 52 kg, BP 110/80, hoher Gaumen, ausgeprägter Faltenhals; keine Axillarbehaarung, fast fehlende Schambehaarung; Brüstendrüsenkörper nicht angelegt. Vagina 9 cm lang, winzige Portio; rectal nur winzige Resistenz in der Mittellinie, Adnexen nicht tastbar. Zuckerbelastung normal. XG: abgeflachte Sella, Vergrößerung des Hinterhorns, Hormontherapie mit Progynon C erfolgreich. Gonadotropine: 10,1 I.E.HCG/24^h, 17-Ketosteroide: 6,7 mg/24^h. Oestrogene: 12,2/24^h.

Ergebnis: Zellmosaik (XO/XX)

S.M.: 15 Jahre

Anamnese:

Befund: Zwerchschon, Brust ist entwickelt, tiefer Haaransatz, beidseitig.

Ergebnis: Zellmosaik (XO/X^X). Das zweite X-Chromosom ist ein kleines Bruchstück.

J.U.: 21 Jahre

Anamnese: hatte noch keine Menstruationen.

Befund: schlanker Hochwuchs mit akromegalem Antlitz (177 cm groß, Länge Extremitäten), Spannweite 183 cm, BP schwankt zwischen 120/100 und 130/90, Sella unauffällig; latente Osteoporose, Behaarung und äusseres Genitale o.B., Vagina mittelbreit, glatt; Uterus klein, hart, unempfindlich; Adnexen nicht tastbar, Gonadotropine: 76,7 I.E.HCG/24^h, 17-Ketosteroide: 8,4 mg/24^h.

Ergebnis: 44 Chromosomen mit sehr kleinem X-Bruchstück (siehe Abbildung 2); SC: 0,241 cm².

P.R.: 24 Jahre, zweites Kind.

Anamnese: "Menarche" und einzige Blutung mit 13 Jahren.

Befund: Hochwuchs mit akromegalem Einschlag (170 cm), Gewicht 75 kg. RR: 170/100. Weibliche Behaarung. Unterentwickelte Mammae. Hochgezogener Damus, stark verengter Introitus vaginae; daumenendgliedgrosser Uterus.

Ergebnis: 46 Chromosomen mit sehr kleinem X-Bruchstück.

D.R.: 20 Jahre, zweites Kind.

Anamnese: Vater war bei Geburt der Patientin 37 Jahre, Mutter 25 Jahre alt. Keine Menstruationen.

Befund: Grösse 153 cm, Gewicht 54,8 kg. RR: 140/90. Überlange Arme. Protrusio bulbi, Faltenhals, übergrosse Hände und Füße. Normale Sella. Fehlende Axillar-, normale Schambehaarung. Brustdrüsengewebe fehlt, kaum pigmentierte Brustwarzen. Juveniles äusseres Genitale; rechtsstehender, gestreckter Uterus von Doppelhaselnussgrösse, Adnexen und Parametrien o.B., Gonadotropine: 7,5 I.E. HCG/24^h. 17-Ketosteroide: 7,3 mg/24^h. Oestrogene: 5,6/24^h. Pregndiol: 0,5 mg. - Nach Hormontherapie alle 3 Monate eine Blutung.

Ergebnis: Chromosomenbefund: XO; SC: 0,240 cm²; SC%: 6.

T.C.: 24 Jahre

Anamnese: hatte noch nie Spontanperioden (Blutungen nach i.v. Hormontherapie); seit einem Jahr auch keine Abbruchblutungen mehr auf Spritzen oder Tabletten.

Befund: Adipositas ohne ausgeprägte Stammfettsucht; Striae rubrae im Bereich der Brust, Gesäss und Oberschenkel. Pterygium colli angedeutet. RR: 160/110. Cubitus valgus. Kleinwuchs: 151 cm. Tiefreichende Nackenhaargrenze. Mammae sind schwach entwickelt und stehen weit auseinander. Strabismus seit 10.L.J. Glukosetoleranztest normal. Hufeisennierenbildung. Verdacht auf Osteoporose der LWS. Kleine Sella mit knöcherner Überbrückung. Kein erhöhter Hirndruck. Äusseres Genitale o.B. Vagina und Portio glatt, Cervixschleim 4-5 cm spinnbar; kleiner, mittelgestellter Uterus; Adnexen, Parametrien und Douglas o.B.

Ergebnis: 45 Chromosomen (XO).

S.K.: 19 Jahre, erstes Kind.

Anamnese: Vater war bei Geburt der Patientin 31 Jahre, Mutter 24 Jahre. Wachstumsstillstand mit 9 Jahren. Entwicklung der äusseren Geschlechtsorgane mit 16 Jahren. Erst auf eine Hormontherapie mit Progynon Depot und Proluton Depot hin Auftreten spontaner Blutungen.

Befund: Grösse 145 cm, Spannweite 154 cm, Gewicht 45,7 kg. Strabismus convergens alternans. Verdacht auf ein doppelt angelegtes Nierenbecken rechts. Keine Osteoporose, normales Knochenalter, Sella unauffällig. Spärliche Behaarung, minimal entwickelte Mammæ, infantiles Genitale, Vagina fingerlang sondierbar (zeigt atrophisches Zellbild), kirschgrosser Uterus, Ovar nicht palpabel; Oestrogene erniedrigt; Gonadotropine: 44 I.E. HCG/24^h. 17-Ketosteroide: 8,4 mg/24^h.

Ergebnis: 45 Chromosomen (XO).

S.I.: 26 Jahre

Anamnese: ein Jahr nach der Menarche (mit 13 Jahren) Sistieren der Menstruationen (Befund spricht für primäre Amenorrhoe).

Befund: Grösse 174 cm, Gewicht 71 kg. Altersgemässe Knochenbefunde. Weiblicher Benaarungstyp, Mammæ mittelmässig bei angelegten Drüsenkörpern, äussere Genitale unauffällig. Verschlussene Hymenalplatte (Hymenalatresie, fragliche Atresie der Vagina), rectal kleinbohnengrosse Resistenz in der Mittellinie, Adnexregionen unauffällig. Östron: 4,3, Oestradiol: 1,1, Östriol 9,1, HCG: 10,7/24^h. HMG: 2,97/24^h. Pregnandiol: 2,56 mg/24^h. 17-Ketosteroide: 6,7 mg/24^h.

Ergebnis: Zellmosaik (XX/XXX).

Herrn Prof. Dr. W. Stich und Herrn Dr. F. Back
danke ich für die Überlassung des Themas und
Ihre Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.
Frl. Grosse und Frl. Sauter danke ich für die
Unterstützung bei den Laborarbeiten.

LEBENS LAUF

Am 6.12.1941 wurde ich, Johannes-Richard Jörg, als Sohn des Buchbinders Richard Jörg und seiner Ehefrau Maria, geb. Hermes, in Nassau an der Lahn geboren. Nach der Einschulung in die dortige Volksschule im Jahre 1948 kam ich 1952 auf die Mittelschule-Nassau. 1955 wechselte ich auf das humanistische Gymnasium in Niederlahnstein am Rhein über und machte dort 1962 mein Abitur. Nach einem Studiensemester an der juristischen Fakultät in München begann ich im Wintersemester 1962/63 das Medizinstudium in Marburg, und legte dort nach 5 Semestern das Physikum ab. Zum Sommersemester 1965 wechselte ich nach München über und bestand dort am 21. August 1968 das medizinische Staatsexamen.

